

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : C07J 43/00, A61K 31/58 C07J 31/00, A61K 31/565 C07J 41/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 93/13123</b> (43) Date de publication internationale: 8 juillet 1993 (08.07.93)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/01193 (22) Date de dépôt international: 17 décembre 1992 (17.12.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/15856 20 décembre 1991 (20.12.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL-UCLAF [FR/FR]; 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CLAUSSNER, André [FR/FR]; 62, rue Marc-Vieville, F-93250 Villemomble (FR). NIQUE, François [FR/FR]; 7, allée Pierre-Brossolette, F-93320 Pavillons-sous-Bois (FR). TEUTSCH, Jean-Georges [FR/FR]; Résidence Lavoisier, Bât. 3, 3, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR). VAN DE VELDE, Patrick [FR/FR]; 28, rue de Meaux, F-75019 Paris (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Roussel-Uclaf, 111, route de Noisy, B.P. 9, F-93230 Romainville (FR). (81) Etats désignés: AU, CA, FI, HU, JP, KR, NZ, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: NOVEL 19-NOR STEROIDS HAVING A THIOCARBON-CONTAINING CHAIN IN THE 11BETA POSITION, A METHOD FOR PREPARING SAME AND INTERMEDIATES THEREFOR, MEDICINAL USES THEREOF AND COMPOSITIONS CONTAINING SAID STEROIDS (54) Titre: NOUVEAUX 19-NOR STEROIDES AYANT EN POSITION 11BETA UNE CHAÎNE THIOCARBONÉE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES INTERMÉDIAIRES DE CE PROCÉDE, LEUR APPLICATION COMME MÉDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS</p> <div data-bbox="698 1302 1161 1470" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds of formula (I), wherein R<sub>17</sub> and R'<sub>17</sub> are such that: either R<sub>17</sub> and R'<sub>17</sub> together form ketone, hydrazono, oxime or methylene, or R<sub>17</sub> is hydroxyl, hydroxymethyl or acyloxy and R'<sub>17</sub> is hydrogen, alkyl or optionally substituted alkynyl or alkynyl; R<sub>3</sub> is hydrogen or alkyl; R<sub>16</sub> is hydrogen, halogen or alkyl; m is 0, 1 or 2; X, Y and Z are such that: X is methylene, arylene or aryleneoxy bonded to the steroid by a carbon atom; Y is a saturated or unsaturated straight or branched aliphatic chain which is optionally interrupted by oxygen; and Z is aryl, arylalkyl or straight or branched alkyl; addition salts thereof, a preparation method therefor, medicinal uses thereof, compositions containing said compounds, and resulting novel intermediates.</p> <p>(57) Abrégé L'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>17</sub> et R'<sub>17</sub> sont tels que: soit R<sub>17</sub> et R'<sub>17</sub> forment ensemble une cétone, hydrazono, oxime, méthylène; soit R<sub>17</sub> est hydroxyle, hydroxyméthyle, acyloxy et R'<sub>17</sub> représente un hydrogène, un alkyle, alcényle ou alcynyle éventuellement substitués; R<sub>3</sub> est hydrogène, alkyle; R<sub>16</sub> est hydrogène, halogène, alkyle; m a la valeur 0, 1 ou 2; X, Y et Z sont tels que: X représente un méthylène, un arylène ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone; Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée éventuellement interrompue par oxygène, Z représente un alkyle linéaire ou ramifié, ou un aryle ou arylalkyle, et les sels d'addition de ceux-ci, leur préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

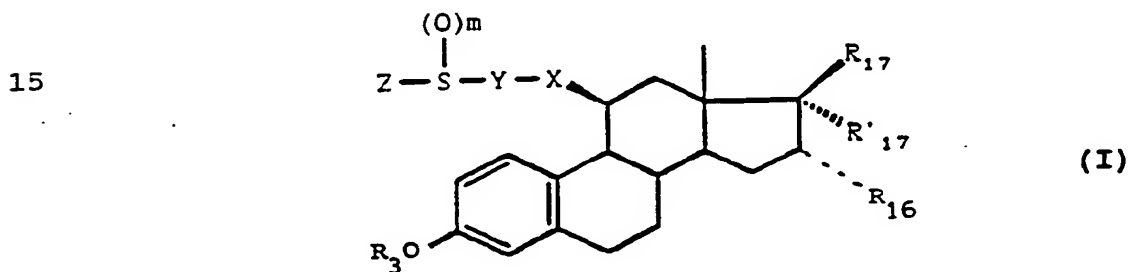
AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				



Nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en position 11bêta une chaîne  
thiocarbonée, leur procédé de préparation et les  
intermédiaires de ce procédé, leur application comme  
médicaments et les compositions.

La présente invention concerne de nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en position 11bêta une chaîne thiocarbonée, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



20

dans laquelle  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  sont tels que :

- soit  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  forment ensemble une fonction cétone, une fonction oxime, une fonction hydrazono ou un radical

25 méthylène,

- soit  $R_{17}$  est un radical hydroxyle, un radical hydroxyméthyle ou un radical acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone et  $R'_{17}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, chacun

30 de ces substituants étant éventuellement substitué,

-  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ou un radical alkyle cyclique ayant au plus 8 atomes de carbone ou un radical acyle ayant au plus 12 atomes de carbone,

35 -  $R_{16}$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ayant au plus 8 atomes de carbone,

$m$  a la valeur 0, 1 ou 2,

$X$ ,  $Y$  et  $Z$  sont tels que :

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène ou arylénoxy ayant au plus 10 atomes de carbone lié au stéroïde par un at me de carbone,
- Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, 5 saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène,
- Z représente :
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et éventuellement substitué ou
  - 10 un radical aryle ou arylalkyle, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué, dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 6 atomes de carbone et le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à
  - 15 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement 1 ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
  - les radicaux alkyle que peuvent représenter R'<sub>17</sub> et Z, les radicaux alcényle ou alcynyle que peut représenter R'<sub>17</sub> et les
  - 20 radicaux aryle ou arylalkyle que peut représenter Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux :
    - halogènes,
    - amino, alkylamino ou dialkylamino dans lesquels le ou les
    - 25 radicaux alkyle ont de 1 à 4 atomes de carbone,
    - hydroxyle,
    - carboxy libres, estérifiés ou salifiés,
    - alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
    - 30 - oxo, cyano, nitro, formyle,
    - acyle ou acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
    - alkoxy ou alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
    - carbamoyle,
    - alcényle ou alcynyle ayant au plus 4 atomes de carbone,
    - 35 - aryle tel que défini ci-dessus,
- et les sels d'addition de ceux-ci.

Par radical acyloxy il peut s'agir notamment du dérivé d'un acide aliphatique ou cycloaliphatique saturé ou insaturé

et notamment d'un acide alcanœique tel que par exemple l'acide acétique, propionique, butyrique ou isobutyrique, valérique ou undécylique, d'un acide hydroxyalcanœique tel que par exemple l'acide hydroxyacétique ; d'un acide cycloalcoylcarboxylique  
5 ou cycloalcoylalcanœique tel que par exemple l'acide cyclopropyl, cyclopentyl ou cyclohexylcarboxylique, cyclopentyle ou cyclohexyle acétique ou propionique, d'un acide benzoïque, d'un acide salicylique ou d'un acide phénylalcanœique tel que l'acide phényle acétique ou phényle propionique, d'un amino  
10 acide tel que l'acide diéthylamino acétique ou aspartique, de l'acide formique ou d'un diacide éventuellement salifié, tel que par exemple l'acide butanedioïque ou le sel monosodique de celui-ci. Il s'agit de préférence du dérivé de l'acide acétique, propionique ou butyrique.

15 Par radical acyle, on entend les radicaux correspondants aux radicaux acyloxy précédents.

Par radical alkyle, il peut s'agir du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthyl pentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle,  
20 2-méthyl hexyle, 2,2-diméthyl pentyle, 3,3-diméthyl pentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl 3-éthyl pentyle.

Il s'agit de préférence du radical méthyle.

Lorsque  $R_3$  représente un radical alkyle cyclique, il peut  
25 s'agir d'un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Il s'agit de préférence du radical cyclopentyle.

Par radical alkoxy, il peut s'agir notamment des radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, butyloxy et par radical alkylthio, il peut s'agir notamment des radicaux méthylthio, éthylthio,  
30 propylthio ou butylthio.

Par radical alcényle, il peut s'agir d'un radical vinyle, propényle, isopropényle, allyle, 2-méthyl allyle, butényle ou isobutényle. Il s'agit de préférence du radical vinyle ou propényle.

35 Par radical alcynyle, il peut s'agir du radical éthynyle, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle. Il s'agit de préférence du radical éthynyle ou propynyle.

Lorsque  $R_{16}$  représente un atome d'halogène, il peut

s'agir d'un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode ; il s'agit de préférence d'un atome de brome.

Lorsque X représente un groupement arylène, il s'agit de préférence du radical phénylène.

- 5 Lorsque X représente un groupement arylénoxy, il s'agit de préférence du radical phénylénoxy.

Lorsque Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, il peut s'agir du radical méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, butylène, isobutylène, ou tert-butylène, n-pentylène, n-hexylène, 2-méthylpentylène, 2,3-diméthyl butylène, n-heptylène, 2-méthyl hexylène, 2,2-diméthyl pentylène, 3,3-diméthyl pentylène, 3-éthylpentylène, n-octylène, 2,2-diméthyl hexylène, 3,3-diméthyl hexylène, 3-méthyl 3-éthyl pentylène, nonylène, 2,4-diméthyl heptylène, n-décylène, n-undécylène, n-dodécylène, n-tridécylène, n-tétradécylène, n-pentadécylène, n-hexadécylène, n-heptadécylène ou n-octadécylène, de préférence n-pentylène, n-hexylène, n-heptylène, n-octylène ou n-nonylène.

Il peut s'agir également des radicaux vinylène, isopropénylène, allylène, 2-méthyl allylène, isobuténylène, buténylène, penténylène, hexénylène, hepténylène ou octénylène, de préférence hexénylène.

Il peut s'agir également des radicaux éthynylène, propynylène, propargénylène, butynylène, isobutynylène, pentynylène, hexynylène, heptynylène ou octynylène, de préférence propynylène, hexynylène ou octynylène.

Il peut s'agir d'une chaîne interrompue par un atome d'oxygène par exemple d'un radical oxapolyméthylène, de préférence le radical oxy diéthylène.

- 30 Lorsque Z représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, il peut s'agir des radicaux indiqués ci-dessus, de préférence propyle, butyle, n-pentyle.

Lorsque Z représente un groupement arylalkyle, le radical alkyle peut être l'un des radicaux définis ci-dessus, notamment un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, n-pentyle ou n-hexyle, il s'agit de préférence du radical méthyle u éthyle.

Par groupement aryle qui peut être compris dans un

groupement arylalkyle, n entend :

- un radical monocyclique carbocyclique, par exemple le radical phényle,
- un radical monocyclique hétérocyclique, par exemple les radicaux thiényle, furyle, pyrannyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazannyle, pyrrolinyle, imidazolynyle, pyrazolinyle, thiazolinyle, triazolyle, tétrazolyle, ainsi que les isomères de position du ou des hétéroatomes que ces radicaux peuvent renfermer,
- un radical constitué de cycles condensés carbocycliques, par exemple le radical naphtyle ou le radical phénanthrényle,
- un radical constitué de cycles condensés hétérocycliques, par exemple le benzofurannyle, le benzothiényle, le benzimidazolyle, le benzothiazolyle, le naphto[2,3-b]thiényle, le thianthrényle, l'isobenzofurannyle, le chroményle, le xanthényle, le phénoxathiinyle, l'indolizinyne, l'isoindolyle, le 3H-indolyle, l'indolyle, l'indazolyle, le purinyle, le quinoxalinyne, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyle, le naphtyridinyne, le quinoxalinyne, le quinazolinyle, le cinno-  
linyle, le ptéridinyne, le carbazolyle, le bêta-carbolinyne, l'acridinyne, le phénazinyle, le phénothiazinyle, le phénoxazinyle, l'indolinyne, l'isoindolinyne, l'imidazopyridyle, l'imidazopyrimidinyle ou encore les systèmes polycycliques condensés constitués de monocycliques hétérocycliques tels que définis, par exemple, ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole ou le thiéno[2,3-b]furanne.

Lorsque Z représente un groupement aryle ou arylalkyle, on peut citer comme exemple de tel radical aryle, en particulier, les radicaux phényle, furyle tel que 2-furyle, imidazolyle tel que 2-imidazolyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle ou 4-pyridyle, pyrimidinyle tel que pyrimid-2-yle, thiazolyle tel que thiazol-2-yle, thiazolinyle tel que thiazolin-2-yle, triazolyle tel que triazol-2-yle, tétrazolyle tel que tétrazol-2-yl , benzimidazolyle tel que benzimidazol-2-yle, benzothiazolyle tel que benzothiazol-2-yle, purinyle tel que purin-7-yle ou quinolyle tel que 4-quinolyl et comme exemple de radicaux arylalkyle, n peut encore citer en parti-

culier les radicaux méthyle ou éthyle substitués par l'un des radicaux aryles ci-dessus.

L'expression éventuellement substitué appliquée aux radicaux alkyle que peuvent représenter R'<sub>17</sub> et Z, alcényle ou alcynyle que peut représenter R'<sub>17</sub> et aryle ou arylalkyle que peut représenter Z indique que ceux-ci peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux indiqués précédemment et notamment,

- 10 - halogène : fluor, chlore, brome, iode,
  - amino, alkylamino tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino tel que diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino,
  - hydroxyle,
- 15 - carboxy libre, estérifié tel que alkoxy carbonyle par exemple méthoxy carbonyle ou éthoxycarbonyle, ou salifié par exemple par un atome de sodium ou de potassium,
  - alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle,
- 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple le fluor tel que le trifluorométhyle,
  - oxo, cyano, nitro, formyle,
  - acyle tel que acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle,
  - acyloxy tel que acétoxy, radical de formule
- 25 -O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH dans lequel n = 1 à 5,
  - alkoxy tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,
  - alkylthio tel que méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- 30 - carbamoyle,
  - alcényle tel que vinyle, propényle,
  - alcynyle tel que éthynyle, propynyle,
  - aryle tel que phényle, furyle, thiényle.

Comme exemple de tels radicaux substitués, on peut citer par exemple un radical alkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple le fluor, tel que le radical trifluoroéthyle, trifluorobutyle, pentafluoropropyle, pentafluorobutyle, pentafluoropentyle, heptafluorobutyle ou

nonafluorobutyle, un radical alkyle substitué par un radical aryle, par exemple le radical phényle, lui-même substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, tel que  
5 radical pentafluorobenzyle, pentafluorophényléthyle, pentafluorophénylpropyle, 4-trifluorométhyle 2,3,5,6-tétrafluorobenzyle.

On peut également citer par exemple un radical aryle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène par exemple le  
10 chlore tel que le 2,3,5,6-tétrachloro 4-pyridyle, par un groupement amino tel que le 4,6-diamino 2-pyrimidinyle, par un hydroxyle tel que le 2,6-dihydroxy 4-pyrimidinyle, par un carboxyle estérifié par exemple un méthoxycarbonyle tel que le 2-méthoxycarbonyl phényle, par un alkyle par exemple un  
15 méthyle tel que le N-méthyl imidazolyle, le N-méthyl triazolyle ou le N-méthyl tétrazolyle, éventuellement substitué par un halogène par exemple le fluor tel que le 7-(trifluorométhyl) 4-quinolyle, par un groupe oxo et un radical alkyle par exemple un radical méthyle tel que le 1,3-diméthyl  
20 2,6-dioxopurin-7-yle.

L'invention s'étend naturellement aux sels des composés de formule (I), comme par exemple les sels formés, lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction amino, avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique,  
25 phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthane ou éthanesulfoniques, arènesulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcar-  
30 boxyliques, ou lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction acide, avec les sels des métaux alcalins ou alcalino terreux ou d'ammonium éventuellement substitué.

Parmi les composés de formule (I) préférés de l'invention, on peut citer notamment les composés pour  
35 lesquels  $R_3$  et  $R_{16}$  représentent un atome d'hydrogène.

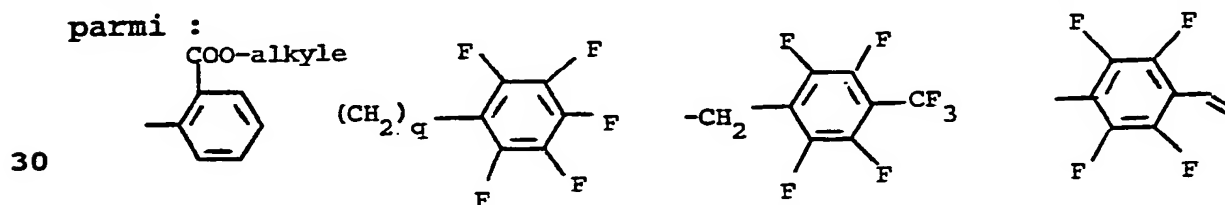
Parmi les composés de formule (I) préférés de l'invention, on peut citer particulièrement les composés pour lesquels  $m = 1$  et ceux pour lesquels  $m = 2$ .

Parmi les composés de l'invention, on peut citer notamment les composés de formule (I), pour lesquels  $R_{17}$  est un radical hydroxyle et  $R'_{17}$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

5 Parmi les composés de l'invention, on peut citer particulièrement les composés de formule (I), pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 7 à 9 atomes de carbone, ceux pour lesquels X représente un radical phénylène et Y représente une chaîne  
10 linéaire saturée ou insaturée renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque la chaîne est insaturée, elle comporte un groupement vinylique ou éthynyle lié directement au radical phénylène et ceux pour lesquels X représente un radical phénylén oxy et Y représente une chaîne linéaire  
15 saturée renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène. Lorsque X représente un radical phénylén oxy, Y renferme de préférence 5 ou 6 atomes de carbone.

Parmi les composés de l'invention, on peut citer spécialement les composés de formule (I) pour lesquels Z représente  
20 un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluoroalkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pentafluoroalkyle renfermant 4 ou 5 atomes de carbone, un radical nonafluoroalkyle renfermant de 1  
25 à 4 atomes de carbone,

- un radical comprenant un radical phényle substitué choisi parmi :



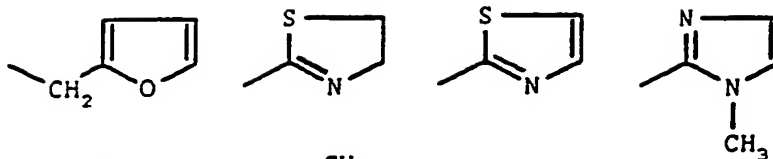
dans lequel alkyle représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et q représente les valeurs 1, 2 ou 3.

- un radical comprenant un hétérocycle à 5 chaînons choisi

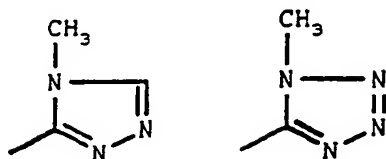
35 parmi :



5

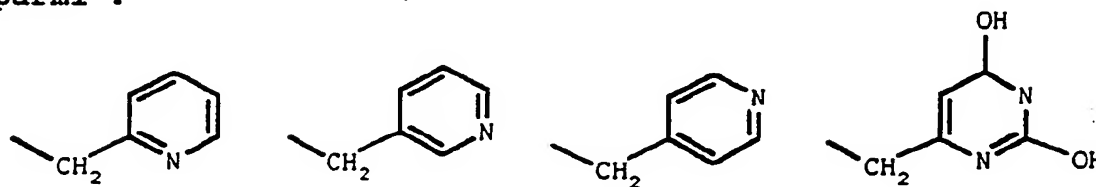


10

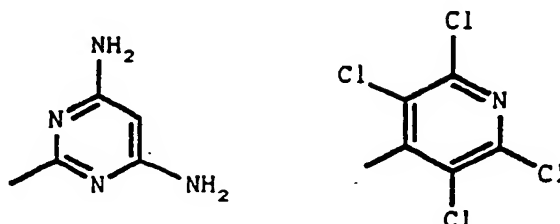


- un radical comprenant un hétérocycle à 6 chaînons choisi parmi :

15

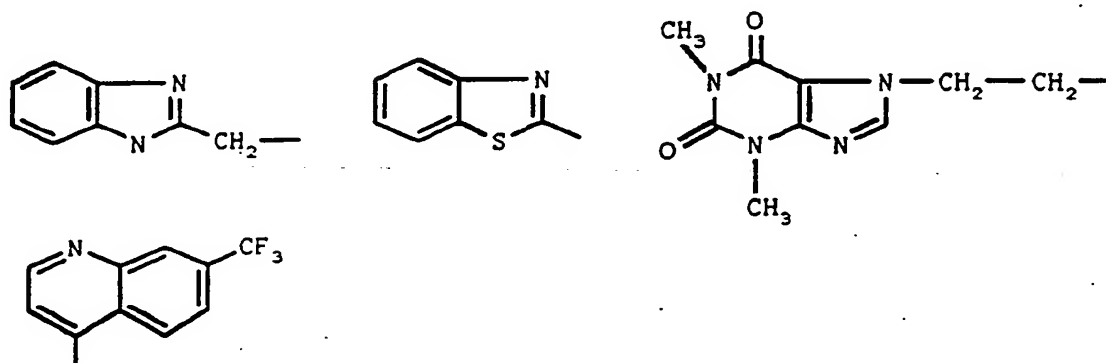


20



- un radical comprenant un hétérocycle à deux cycles condensés  
25 choisi parmi :

30



35

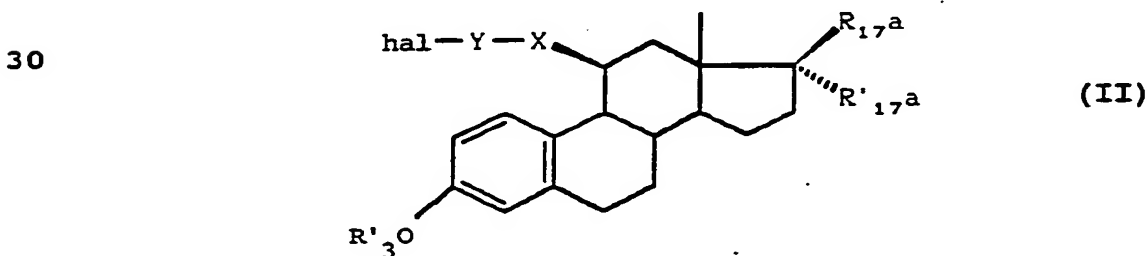
Parmi les valeurs préférées de Z, on peut citer plus particulièrement la valeur pentyle et la valeur pentafluoropropyle, et notamment les valeurs pentafluoropropyle,

pentafluorobutyle ou pentafluoropentyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut énoncer citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus particulièrement :

- 5 le 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] 10 estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 15 le 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfinyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-(pentylsulfonyl] pentyloxy] phényl] estra- 20 1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] 17alpha-méthyl estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

L'invention a également pour objet un procédé de prépara- 25 tion des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle :

- R<sub>17a</sub> et R'<sub>17a</sub> ont les significations indiquées précédemment

pour  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  et dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

- X et Y ont la même signification que précédemment,
  - R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,
  - hal représente un atome d'halogène ou un groupement pseudo-halogène tel qu'un tosylate,
- à l'action d'un mercaptan de formule (III) :

10

Za-SH

(III)

ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification indiquée précédemment pour Z dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, puis, le cas échéant, à l'action d'un agent d'élimination des groupements protecteurs, pour obtenir le composé de formule (IA) correspondant au produit de formule (I) dans laquelle  $m = 0$ , produit de formule (IA) que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une quelconque des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- réduction de la fonction cétone que peuvent représenter ensemble  $R_{17}$  et  $R'_{17}$ ,
- addition sur la fonction cétone que peut représenter  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  d'un complexe métallique de formule (IV) :

25

**M-R' 17a**

(IV)

dans laquelle M représente un atome métallique et R' 17a a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

- transformation de la fonction cétone que peut représenter ensemble R<sub>17</sub> et R'<sub>17</sub> en fonction oxime, en groupement hydrazono ou en groupement méthylène,
- acylation sélective en position 17 lorsque R<sub>17</sub> est un hydro-  
35 xyle,
- halogénéation ou alkylation en position 16,
- alkylation ou acylation du radical hydroxyle en position 3,
- réduction partielle ou totale du groupement éthynylène,

lorsque Y représente une chaîne insaturée,  
- oxydation du soufre en sulfoxyde ou en sulfone,  
- salification éventuelle par un acide ou une base.

Les composés de formule (IA) correspondant aux composés  
5 de formule (I) dans laquelle  $m = 0$ , sont obtenus en faisant  
réagir un composé de formule (II), dans laquelle hal est par  
exemple un atome de chlore, un atome de brome ou un tosylate,  
 $OR_3$  est un hydroxyle éventuellement protégé par exemple par un  
radical acétyle, tertibutyle ou tétrahydropyrannyle et  $R'_{17a}$ ,  
10  $R'_{17a}$  ont les fonctions réactives éventuellement protégées par  
des méthodes usuelles, avec un composé de formule (III), de  
préférence sous forme de sel obtenu par addition par exemple  
de carbonate de sodium, de soude ou de méthylate ou d'éthylate  
de sodium, la réaction étant effectuée dans un solvant neutre  
15 par exemple le méthanol, la diméthylformamide, l'hexaméthyl-  
phosphorotriamide (HMPT) ou l'acétonitrile ( $CH_3CN$ ), seul ou en  
mélange, en opérant, par exemple à environ 50°C ou au reflux,  
si nécessaire en présence d'un réactif tel que l'iodure de  
sodium, puis le cas échéant en soumettant le composé obtenu à  
20 l'action d'un agent de déprotection des fonctions réactives.

Selon les valeurs du groupement protecteur  $R'_3$ , les  
produits de formule (IA) peuvent représenter des produits de  
formule (I).

Les groupements protecteurs que l'on peut utiliser pour  
25 protéger les fonctions réactives, telles que par exemple les  
fonctions amino ou hydroxyle, sont choisis parmi les groupe-  
ments usuels de la chimie organique et plus particulièrement  
de la chimie des peptides. On trouvera une liste non exhaus-  
sive de ces groupements ainsi que les méthodes d'élimination  
30 correspondantes dans le brevet français FR 2 499 995 dont le  
contenu est incorporé dans la présente demande à titre de  
référence. On peut citer par exemple les radicaux tétrahydro-  
pyrannyle ou trityle.

Dans un mode de réalisation préférée de l'invention :  
35 - on utilise les composés de formule (II) comprenant une  
chaîne en 11bêta terminée par un halogène ou un pseudohalogène  
tel que par exemple le groupe  $-O-SO_2-\phi-CH_3$  dans lequel  $\phi$   
représente un radical phényle, comme illustré dans les

exemples ci-après, ainsi que les composés de formule (III) cités ci-après dans la partie expérimentale. D'une manière non exhaustive, on peut citer l'ester méthylique de l'acide 2-mercapto benzoïque, le furfurylmercaptan, le 2-thiazoline-2-thiol, le 2-mercapto thiazole, le 2-mercapto 1-méthyl imidazole, le 1-méthyl 5-mercapto- 1,3,4-triazole, le 1-méthyl 5-mercapto 1,2,3,4-tétrazole, le 2-pyridineméthanethiol, 1 4,6-diamino pyrimidine-3-thiol, le 2,3,5,6-tétrachloro pyridine-4-thiol, le 2-mercapto benzothiazole, le 7- 10 trifluorométhyl 4-quinolinethiol et le 4,4,5,5,5-pentafluoropentanethiol.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte des fonctions réactives protégées, on obtient le composé déprotégé correspondant par action d'agents usuels, par exemple un agent de 15 saponification tel que la potasse en milieu alcoolique ou un agent d'hydrolyse tel que l'acide chlorhydrique. Les méthodes de déprotection utilisables sont décrites également dans le brevet français FR 2 499 995.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte une fonction 20 cétone en 17, on obtient :

- le composé 17bêta hydroxylé correspondant, par exemple par action d'un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvant neutre tel que le méthanol,
- le composé correspondant comportant un radical R'<sub>17</sub> représentant un radical alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué est obtenu, par addition d'un composé (IV), tel 25 que par exemple un complexe du lithium, selon le procédé décrit dans le brevet européen EP 57115,
- le composé correspondant comportant une fonction oxime en 30 position 17, par exemple par action de l'hydroxylamine sous forme de sel tel que le chlorhydrate, en présence d'une base faible au sein d'un alcool à la température de reflux,
- le composé correspondant comportant une fonction hydrazono en position 17, par exemple par action d'un dérivé de 35 l'hydrazine et notamment l'hydrate d'hydrazine en présence d'un acide tel que l'acide paratoluènesulfonique,
- Le composé correspondant comportant un fonction méthylène en position 17, en utilisant selon une réaction de Wittig,

par exemple le bromure de méthyltriphénylphosphonium en milieu basique.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte une fonction hydroxyle en 3 ou en 17, on obtient le composé 3 ou 17 bêta acyloxyté correspondant, par action d'un agent d'acylation sélective par exemple l'anhydride acétique dans la pyridine.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte un groupement éthynyle, on obtient le composé correspondant ayant une liaison vinylique ou le composé saturé correspondant par action d'un agent de réduction partielle ou totale, soit à l'aide d'hydrogène en présence de palladium, sur charbon actif ou sur sulfate de baryum et éventuellement en présence d'une base telle que la pyridine ou la quinoléine, dans le cas d'une réduction partielle, soit à l'aide d'hydroxyde de palladium seul dans le cas d'une réduction totale.

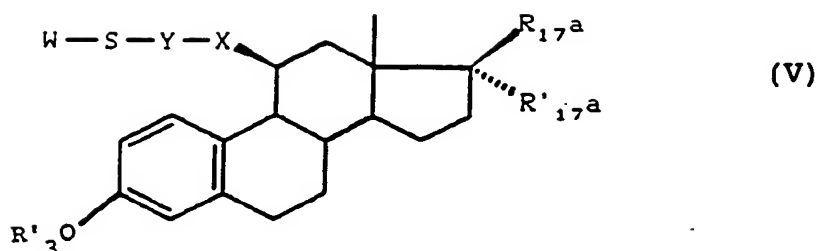
On peut obtenir les composés comportant un radical alkyle en position 16, par exemple par action d'un halogénure d'alkyle, tel que l'iodure de méthyle ou d'éthyle en présence d'un complexe du lithium.

On peut obtenir le composé comportant un halogène en position 16, par exemple par action du brome en milieu acide notamment au sein de l'acide acétique ou encore par action d'un agent d'halogénéation tel que le N-bromo ou N-chloro succinimide ou le N-bromo ou N-chloro acétamide ou encore l'hypochlorite de tertiobutyle.

On peut soumettre les composés de formule (IA) à un agent de sulfoxydation, par exemple le métapériodate de sodium ou l'acide métachloroperoxybenzoïque pour obtenir les composés de formule (I) dans laquelle  $m = 1$ , ou à un agent de sulfonation, par exemple l'acide perphtalique ou l'acide métachloroperoxybenzoïque pour obtenir les composés de formule (I) dans laquelle  $m = 2$ .

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (V) :

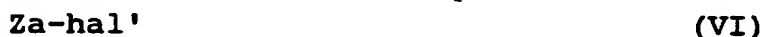
5



10

dans laquelle :

- $R_{17a}$  et  $R'_{17a}$  ont les significations indiquées précédemment pour  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,
  - 15 - X et Y ont la même signification que précédemment,
  - $R'_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,
  - W représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle -COR dans lequel R représente un radical alkyle qui comporte de 1 à
  - 20 5 atomes de carbone,
- à l'action d'un composé de formule (VI) :



- 25 ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification indiquée précédemment pour Z dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et hal' représente un groupement réactif tel qu'un halogène ou un pseudohalogène tel qu'un groupement mésylate ou tosylate, en
- 30 présence d'une base, puis le cas échéant à l'action d'un agent d'élimination des groupements protecteurs, pour obtenir le composé de formule (IA) telle que définie ci-dessus et que, si désiré et si nécessaire, on soumet à l'une quelconque des réactions indiquées pour le composé de formule (IA) ci-dessus.
- 35 Selon cette variante de procédé de l'invention, les composés de formule (IA) correspondants aux composés de formule (I) dans laquelle  $m = 0$  sont obtenus en faisant réagir un composé de formule (V) dans laquelle lorsque W est un groupe-

ment acyle il peut s'agir par exemple d'un radical acétyle, propionyle, butyryle ; OR'<sub>3</sub> est un hydroxyle éventuellement protégé, par exemple, par un radical acétyle, tertibutyle ou tétrahydropyrannyle ; les fonctions réactives que comportent  
5 R<sub>17a</sub> et R'<sub>17a</sub> sont éventuellement protégées par des méthodes usuelles, avec un composé de formule (VI) ou un sel de celui-ci, par exemple un chlorhydrate, la réaction s'effectuant dans un solvant tel que le méthanol ou le diméthylformamide que l'on chauffe éventuellement par exemple à environ 50°C ou au  
10 reflux et en présence d'une base telle que le méthylate de sodium ou la soude concentrée.

Dans un mode de réalisation préférée de l'invention :  
- on utilise les composés de formule (V) comportant une chaîne en 11bêta terminée par un groupement thiol ou thioacétyle  
15 ainsi que les composés de formule (VI) cités ci-après dans la partie expérimentale.

D'une manière non exhaustive, on peut encore citer comme composés de formule (VI) soit le 3-chlorométhylpyridine, le 4-chlorométhylpyridine, le 6-(chlorométhyl) uracile, le 2-  
20 chlorométhylbenzimidazole, le 7-(2-chloroéthyl) théophylline et les sels d'addition de ceux-ci tel que le chlorhydrate, soit l'iodopentane, soit le mésylate, le tosylate ou un halogénure de pentafluoropentyle ou de trifluorobutyle de préférence le 4,4,5,5,5-pentafluoroiodopentane, le 4,4,4-  
25 trifluoroiodobutane comme illustré dans les exemples ci-après.

Le 4,4,5,5,5-pentafluoro iodopentane dont la préparation est décrite plus loin dans la partie expérimentale est obtenu par ioduration de l'alcool correspondant 4,4,5,5,5-fluoropentanol, produit intermédiaire que l'on peut préparer par exemple,  
30 ple, en soumettant à une réaction d'hydrogénation, en présence d'un catalyseur tel que par exemple le nickel de Raney dans le méthanol ou l'oxyde de platine dans l'éthanol, le produit partiellement insaturé correspondant 4,4,5,5,5-pentafluoro-2-pentèn-1-ol qui est décrit par T. Kitazume et al., J. Am.  
35 Chem. Soc 1985, 107, 5186-5191.

L'alcool intermédiaire saturé ci-dessus peut être également préparé selon un procédé décrit par N. O. Brace, Journal of Fluorine Chemistry 20 (1982), 313-327, en partant de iodo-



pentafluoroéthane que l'on condense sous pression à de l'alcool allylique, en présence d'un catalyseur tel que par exemple l'azaisobutyronitrile (AIBN), le nickel de Raney dans l'éthanol, le tétra kis (triphénylphosphino) palladium dans 5 l'hexane ou l'étain et l'acétate d'argent dans le méthanol pour obtenir le 2-iodo-4,4,5,5,5-pentafluoropentanol que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation par exemple par l'hydrogène en présence de palladium à 10 % de magnésie dans le méthanol ou de nickel de Raney dans l'éthanol ou par réaction 10 avec l'hydrure de tributyl étain en présence d'azoisobutyronitrile.

Les composés de formule (IA) obtenus selon la variante du procédé sont ensuite, si nécessaire, soumis à l'une des réactions indiquées ci-dessus pour obtenir les composés de for- 15 mule (I).

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence qu'ils possèdent en particulier une remarquable activité anti-oestro- 20 gène et des propriétés antiprolifératives, comme le montrent les résultats des tests donnés plus loin. Ils possèdent également une activité anti-nidatoire.

Ces propriétés rendent les composés de formule (I) utilisables dans le contrôle de fertilité, par exemple dans 25 certaines formes de stérilité anovulatoire, dans le contrôle des naissances, par exemple comme contraceptif et notamment comme pilule post-coïtale ainsi que dans le traitement de carcinomes hormonaux-dépendants, comme par exemple les carcinomes mammaires et leurs métastases et dans le traitement 30 des tumeurs bénignes du sein.

L'invention a donc pour objet les produits de formule (I) à titre de médicament.

Parmi les médicaments de l'invention on peut citer particulièrement les composés décrits dans la partie expérimentale 35 et en particulier les produits des exemples. Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicament, les composés de formule (I) suivants :  
le 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estro-

- 1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
le 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl]  
phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
le 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl]  
5 estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
le 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy]  
phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
le 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy]  
phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
10 le 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfinyl]  
hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
le 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfonyl]  
pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
le 11bêta-[4-[5-(pentylsulfonyl) pentyloxy] phényl] estra-  
15 1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
le 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfonyl]  
pentyloxy] phényl] 17alpha-méthyl estra-1,3,5(10)-triène-  
3,17bêta-diol.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à  
20 traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par  
exemple de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques  
renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments  
tel que défini ci-dessus.

- 25 Les composés de formule (I) sont utilisés par voie diges-  
tive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée.  
Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou  
dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovu-  
les, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de  
30 gels, de microsphères, d'implants, de patchs, lesquels sont  
préparés selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à  
des excipients habituellement employés dans ces compositions  
pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le  
35 lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de  
cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine  
animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols,  
les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les

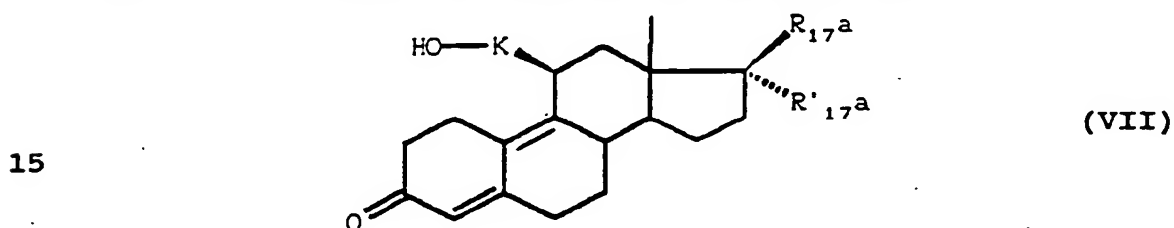
conservateurs.

Certains des intermédiaires de formule (II) ou (V) sont des produits nouveaux et l'invention a donc également pour objet les composés de formules (II) et (V) telles que définies 5 précédemment.

Les composés intermédiaires nouveaux de formule (II) tels que définis précédemment sont préparés selon un mode opératoire dont un exemple est donné plus loin.

D'une manière générale, les composés de formule (II) 10 peuvent être préparés selon le procédé suivant :

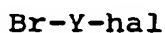
- soit l'on soumet un composé de formule (VII) :



dans laquelle  $R_{17a}$  et  $R'_{17a}$  ont la signification donnée précédemment, K représente une chaîne aliphatique renfermant de 2 à 19 atomes de carbone liée au noyau stéroïde par un radical 20 méthylène ou un groupement arylène,

a) à l'action d'un agent d'activation de la fonction alcool, par exemple le chlorure de tosylé dans la pyridine, ou à un agent de formation d'un halogénure par exemple le tétrachlorure ou le tétrabromure de carbone en présence de 25 triphénylphosphine dans un solvant neutre, lorsque K est une chaîne aliphatique,

b) à l'action d'un composé halogéné de formule (VIII) :



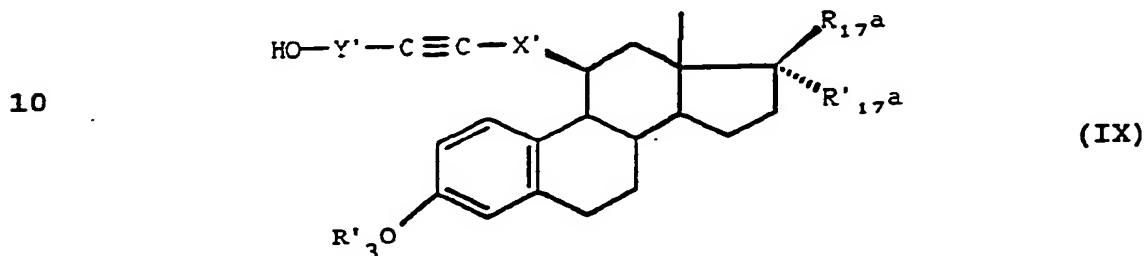
(VIII)

30

dans laquelle Y a la signification indiquée ci-dessus et hal représente un halogène, en présence d'une base, lorsque K est un groupement arylène,

puis, dans les deux cas, à un agent d'aromatisation tel que 35 l'hydroxyde de palladium sur magnésie dans du méthanol ou le mélange bromure d'acétyle - anhydride acétique, pour obtenir respectivement les composés de formule (II) dans laquelle X représente un radical méthylène et les composés de formule

- (II) dans laquelle X représente est un groupement arylénoxy,  
- soit l'on soumet le composé de formule (VII) telle que  
définie ci-dessus d'abord à la réaction d'aromatisation ci-  
dessus puis à la réaction a) ou b) telle qu'indiquée ci-  
5 dessus,  
- soit l'on soumet un composé de formule (IX) :



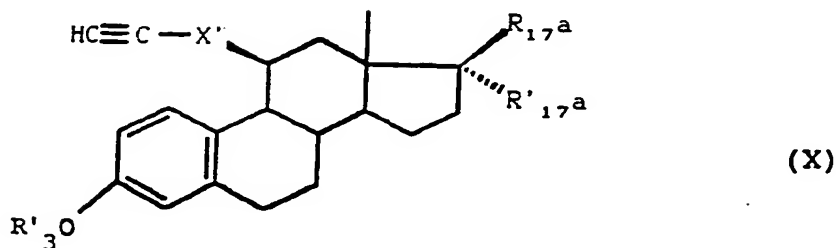
- 15 dans laquelle R'<sub>3</sub>, R'<sub>17a</sub> et R'<sub>17b</sub> ont la signification donnée précédemment, X' représente un groupement arylène et Y' représente Y tel que défini ci-dessus comportant 2 atomes de carbone de moins au niveau de la liaison avec le groupement  
20 arylène que représente X', à l'action d'un agent d'activation de la fonction alcool, par exemple le tétrachlorure de carbone en présence de triphénylphosphine dans un solvant neutre ou le chlorure de tosyloxy dans la pyridine, pour obtenir les composés de formule (II) dans laquelle X est un groupement arylène et Y  
25 est lié directement à X par un groupement éthynylène, produits que l'on peut soumettre, si désiré, à une réaction partielle ou totale de la triple liaison.

- Certains des produits de formule (VII) nécessaires à la mise en oeuvre du procédé sont des produits connus. Leur  
30 préparation est décrite à la préparation des produits de l'exemple 43 et de l'exemple 50, dans la demande de brevet européen EP 384842 dont le contenu est incorporé dans la présente demande à titre de référence. Les produits de formule (VII) nouveaux peuvent être préparés par analogie, par  
35 exemple, en suivant la méthode décrite dans la demande de brevet ci-dessus.

Les produits de formule (IX) nécessaires à la mise en oeuvre du procédé sont des produits que l'on prépare, selon

des méthodes connues, à partir de produits de formule (X) :

5



10 dans laquelle  $R'_3$ ,  $R'_{17a}$ ,  $R'_{17a}$  et  $X'$  ont la signification donnée précédemment.

A partir des produits de formule (X) on obtient les produits de formule (IX) en faisant agir par exemple soit le paraformaldéhyde en présence de chlorure de butyle et de  
15 lithium dans un solvant neutre, lorsque  $Y'$  représente un radical méthylène, soit un halogénure de formule  $R_p-O-Y'-Hal_1$  dans laquelle  $Hal_1$  est un halogène et  $R_p$  un groupement protecteur de la fonction alcool en présence d'une base forte, lorsque  $Y'$  représente une chaîne aliphatique ayant au moins 2  
20 atomes de carbone. Des exemples d'une telle préparation sont donnés ci-après dans la partie expérimentale.

On peut également obtenir directement certains produits de formule (II) dans laquelle hal représente un halogène en faisant réagir un halogénure de formule  $Hal_2-Y'-Hal_1$  dans  
25 laquelle  $Hal_1$  et  $Hal_2$  représentent respectivement un halogène, en présence d'une base forte.

Des produits de formule (X) sont décrits par exemple dans la demande de brevet européen EP 384842 et d'autres produits de formule (X) peuvent être préparés par analogie, par exemple  
30 en suivant la méthode décrite à la préparation de l'exemple 31 de la demande ci-dessus.

Les composés intermédiaires nouveaux de formule (V) tels que définis précédemment sont préparés selon un mode opératoire dont un exemple est donné plus loin.

35 D'une manière générale, les composés de formule (V) peuvent être préparés selon le procédé suivant :

On soumet un composé de formule (II') correspondant au composé de formule (II) définie ci-dessus dans laquelle hal

représente un atome de chlore u de brome,  
 - soit à l'action d'un agent d'ioduration, par exemple  
 l'iodure de sodium dans un solvant neutre tel que l'acétone ou  
 la méthyléthylcétone que l'on chauffe éventuellement au  
 5 reflux, puis à l'action d'un sel d'acide thiocarboxylique de  
 formule (XI) :

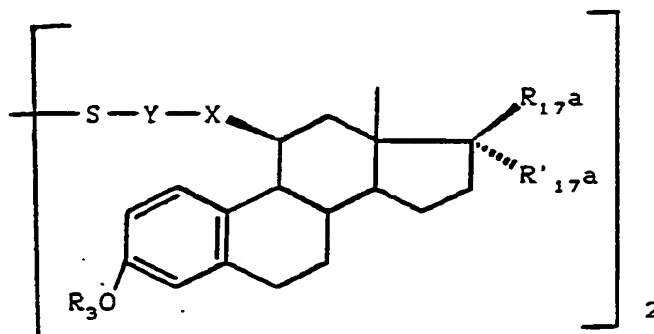


(XI)

10 dans laquelle R a la signification donnée précédemment, pour  
 obtenir le composé de formule (V) dans lequel W est un radical  
 acyle,

- soit à l'action du composé de formule (XI) indiquée ci-  
 dessus pour obtenir le composé disulfure de formule (XII) :

15



(XII)

20

25 dans laquelle  $R_3$ , X, Y,  $R_{17a}$  et  $R'_{17a}$  ont la signification  
 donnée précédemment, que l'on soumet à un agent de réduction  
 du disulfure, par exemple la tri-n-butylphosphine dans un  
 solvant neutre tel qu'un solvant organique aqueux pour obtenir  
 le composé de formule (V) dans laquelle W est un atome  
 30 d'hydrogène.

En plus des exemples suivants qui illustrent l'invention  
 sans toutefois la limiter, les produits de formule (I) dans  
 laquelle  $R_{17}$  représente un hydroxyle,  $R'_{17}$  représente un atome  
 d'hydrogène, m a les valeurs 0, 1 ou 2 et X, Y, Z ont les  
 35 valeurs données dans le tableau ci-dessous constituent des  
 produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente  
 invention :

	- X	- Y	- Z
	- $\Phi$	-C $\equiv$ C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>
	- $\Phi$	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>
	- $\Phi$ O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>
5	- $\Phi$ O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>
	- $\Phi$ O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>

dans lequel  $\Phi$  a la signification indiquée précédemment.

**EXEMPLE 1 :** 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estro-  
10 1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

**Stade A :** 17bêta-acétyloxy 11bêta-[8-(acétyloxy) octyl] estro-  
4,9-diène-3-one

A une solution de 1,4 g de 17bêta-(acétyloxy) 11bêta-(8-hydroxy octyl)-estro-4,9-diène-3-one (obtenu par un procédé  
15 analogue, au stade D de la préparation de l'exemple 50 de la demande de brevet européen EP 384 842) dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine on ajoute 3,6 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 95 mg de 4-(diméthylamino) pyridine. On agite la solution pendant une heure à température ambiante, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau et 5 cm<sup>3</sup> de méthanol,  
20 agite dix minutes à 0°/+5°C, coule dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite après avoir entraîné la pyridine avec du toluène. On obtient 1,61 g  
25 de produit brut que l'on chromatographie sur silice éluant acétate d'éthyle-cyclohexane 3-7. On recueille ainsi 1,28 g du produit recherché.

**Spectre I.R. :** dans CHCl<sub>3</sub>

C=O 1735 cm<sup>-1</sup>

30 diènone 1660-1605 cm<sup>-1</sup>

**Stade B :** Diacétate de 11bêta-[8-(acétyloxy) octyl] estro-  
1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On dissout 1,273 g du produit obtenu au stade précédent dans 13 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène avec 1,3 cm<sup>3</sup> d'anhydride  
35 acétique et 0,65 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétylène, on agite 10 minutes à 0°C puis 1 heure 30 à température ambiante, refroidit et ajoute 2 gouttes d'eau et 3 cm<sup>3</sup> de méthanol. On coule dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait avec du

chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 1,387 g du produit recherché.

Spectre I.R. :

5 C=O 1740 - 1730  $\text{cm}^{-1}$

Aromatique 1610 - 1590 - 1500  $\text{cm}^{-1}$

Stade C : 11bêta-(8-hydroxy octyl) estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 1,377 g du produit obtenu au stade précédent dans 42  $\text{cm}^3$  de méthanol, on ajoute lentement 20  $\text{cm}^3$  de soude 2 N et agite pendant 2 heures 30 à température ambiante, ajoute 21,5  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 2 N puis coule dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 1,119 g du produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade D : 11bêta-(8-bromo octyl) estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

20 A une solution de 1,107 g du produit obtenu au stade précédent dans 32,5  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile avec 8,1  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofur et 2,561 g de tétrabromure de carbone à 40°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,88 g de triphényl phosphine dans 8,1  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène. On agite une heure à température ambiante et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 6,05 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-cyclohexane 3/7). On obtient 283 mg du produit attendu.

Spectre I.R. :

30 OH 3605  $\text{cm}^{-1}$

Aromatique 1615-1600-1590-1500  $\text{cm}^{-1}$

Stade E : 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On agite 5 minutes un mélange de 125 mg de 2-pyridine méthane thiol et 0,98  $\text{cm}^3$  d'une solution à 51,3  $\text{mg}/\text{cm}^3$  de méthylate de sodium dans le méthanol puis ajoute à température ambiante une solution de 155 mg du produit obtenu au stade précédent dans 4  $\text{cm}^3$  de méthanol, ajoute 60 mg d'iodure de



sodium et agite le tout pendant une heure au reflux. On refroidit, coule dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 224 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol 97,5/2,5 puis à nouveau avec acétate d'éthyle-cyclohexane 40/60).

**Spectre I.R. :**

	OH	3604 cm <sup>-1</sup>
10		1616
	Aromatiques	1598
		1584
	hétérocycles	1571
		1498

15 **EXEMPLE 2** : 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl] phényle] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol  
**Stade A** : 3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 11bêta-(4-éthynyl phényle] estro-1,3,5(10)-triène

On agite dans une cuve à ultrasons un mélange de :  
20 0,1 cm<sup>3</sup> de chlorobutane, 14 mg de lithium poudre, 540 mg de 3-[4-[3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) estro-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl] phényle] prop-2-yn-1-ol (obtenu au stade D de la préparation B de l'exemple 31 de la demande de brevet EP 384842) et 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on agite  
25 pendant trente minutes à 30/35°C et ajoute 29 mg de paraformaldéhyde agite encore quelques minutes à 30/35°C, dilue à l'eau, acidifie avec du phosphate monosodique, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 613 mg de produit que l'on chromatographie  
30 sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1/1) on recueille ainsi 400 mg de produit recherché (F = 214°C).

**Spectre I.R. :**

	C≡CH	absence
	OH	3609 cm <sup>-1</sup>
35	aromatique	1607 - 1572 - 1555 - 1492 cm <sup>-1</sup>

**Stade B** : 3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 11bêta-[4-(3-chloro-1-propynyl) phényle] estro-1,3,5(10)-triène

On agite 1 heure à température ambiante et 2 heures au

reflux une solution renfermant : 570 mg du produit obtenu au stade précédent, 14 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone, 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et 4 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et enfin, par portions, 530 mg de triphényl phosphine. On ajoute 5 g de silice et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 8-2). On recueille 370 mg de produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet

OH 3598 cm<sup>-1</sup>

10 C≡C 2268 (f) - 2220 cm<sup>-1</sup>

aromatique 1606 - 1560 - 1531 - 1506 cm<sup>-1</sup>

Stade C : 3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyrannyloxy) 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl] phényl] estra-1,3,5(10)-triène

15 A une solution refroidie à 0°C renfermant 90 mg de 2-mercapto-1-méthyl imidazole et 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on ajoute 38 mg d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans l'huile. On agite 1 heure à 0°C. On ajoute une solution de 2 g du produit obtenu au stade précédent dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydro-  
20 furanne. On laisse la température revenir à l'ambiante et agite encore 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le produit obtenu est chromatographié sur silice  
25 (éluant acétate d'éthyle-cyclohexane 2/8). On obtient 180 mg du produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet

OH 3600 cm<sup>-1</sup>

C≡C 2218

30 aromatique + hétérocycle 1608 - 1582 - 1506 cm<sup>-1</sup> complexe

Stade D : 11bêta(4(3-(méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio) 1-propynyl) phényl) estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On agite 2 heures à température ambiante un mélange contenant 143 mg du produit obtenu au stade précédent, 2 cm<sup>3</sup>  
35 d'éthanol et 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On concentre à volume réduit, extrait à l'acétate d'éthyle et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice(éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1/1). On recueille

96 mg du produit recherché.

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$  sur Nicolet

OH  $3608 \text{ cm}^{-1}$  + associé

$\text{C}\equiv\text{C}$   $2210 \text{ cm}^{-1}$

5 aromatique hétérocycle  $1583 - 1554 - 1505 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 3 : 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

Stade A : 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-4,9-diène-3,17-dione

- 10 On chauffe pendant 6 heures sous agitation une solution renfermant : 28,2 g de 11bêta-(4-hydroxyphényl) estra-4,9-diène-3,17-dione (obtenu à la préparation de l'exemple 43 de la demande de brevet EP 384842),  $450 \text{ cm}^3$  d'acétone,  $45 \text{ cm}^3$  de soude 2 N et  $18,5 \text{ cm}^3$  de 1-bromo-5-chloropentane. On évapore
- 15 l'acétone et reprend le résidu avec  $200 \text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et concentre jusqu'à un volume de  $100 \text{ cm}^3$ , ajoute  $10 \text{ cm}^3$  d'éther isopropylique et concentre jusqu'à début de cristallisation, essore, sèche et recueille
- 20 26,3 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 1/1). On obtient 4,2 g du produit attendu ( $F = 220^\circ\text{C}$ ).

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$

17 céto  $1735 \text{ cm}^{-1}$

3 céto  $1658 \text{ cm}^{-1}$

25  $\text{C}=\text{C}$  et aromatique  $1609 - 1580 - 1509 \text{ cm}^{-1}$

Stade B : 3-acétyloxy 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

- A une solution refroidie à  $+4^\circ\text{C}$  comprenant 30 g du produit, obtenu au stade précédent, dans  $300 \text{ cm}^3$  de chlorure
- 30 de méthylène, on ajoute  $30 \text{ cm}^3$  d'anhydride acétique et  $15 \text{ cm}^3$  de bromure d'acétyle. On laisse revenir à température ambiante, agite une heure, ajoute en refroidissant,  $30 \text{ cm}^3$  de méthanol et  $500 \text{ cm}^3$  de solution saturée de bicarbonate de sodium. On agite 45 minutes à température ambiante, décante,
- 35 lave à l'eau, sèche puis évapore à sec.
- On obtient 37 g de produit utilisé tel quel pour le stad suivant.

Stade C : 3-hydroxy 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl]

estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

On agite pendant 40 minutes à température ambiante une solution renfermant 37 g du produit obtenu au stade précédent, 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et 64 cm<sup>3</sup> de soude 2 N. On ajoute 5 64 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N et évapore les solvants sous pression réduite. On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et amène à sec sous pression réduite. On obtient 32 g de produit recherché que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

10 Stade D : 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution renfermant 32 g du produit obtenu au stade précédent dans 150 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne on ajoute 150 cm<sup>3</sup> de méthanol et, à 0+5°C en 10 minutes, 2,56 g d'hydrure de 15 bore et de sodium (à 95 %). On agite 1 heure à 0+5°C et ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acétone, distille les solvants, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 34 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant toluène-acétate d'éthyle 8/2). On recueille 20 15,15 g du produit attendu (F=165°C recristallisé de l'acétate d'éthyle).

Spectre I.R. : (Nujol)

absorption région NH/OH

aromatique 1618 - 1608 - 1582 - 1512 - 1492 cm<sup>-1</sup>

25 Stade E : 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On agite au reflux pendant 4 heures un mélange renfermant 0,15 cm<sup>3</sup> de furfuryl mercaptan (à 90-95 %), 81 mg de méthylat de sodium, 90 mg d'iodure de sodium, 4 cm<sup>3</sup> de méthanol et 30 234 mg du produit obtenu au stade précédent. On distille le méthanol sous pression réduite, reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 340 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 6-4). On 35 recueille 260 mg de produit que l'on chromatographie sur Lichrosorb RP18 (éluant méthanol-eau 9-1). On obtient ainsi 140 mg du produit recherché.

Sp ctre I.R. : (CHCl<sub>3</sub>)

OH 3602  $\text{cm}^{-1}$

ar matique + système conjugué 1610 - 1581 - 1512 - 1504  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 4** : 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) thi ] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

5 On chauffe 3 heures au reflux, une solution renfermant 0,17  $\text{cm}^3$  de 2-pyridine méthanethiol, 81 mg de méthylate de sodium, 234 mg du produit obtenu au stade D de l'exemple 3 et 4  $\text{cm}^3$  de méthanol. On distille le méthanol, reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et amène à sec sous  
10 pression réduite. On recueille 360 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 8/2) et obtient ainsi 280 mg du produit attendu.

Spectre I.R. : ( $\text{CHCl}_3$ )

OH 3605  $\text{cm}^{-1}$

15 aromatique 1610 - 1581 - 1511  $\text{cm}^{-1}$

pyridine 1594 - 1571  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 5** : 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 172 mg du produit obtenu à l'exemple 4  
20 dans 12  $\text{cm}^3$  de méthanol, on ajoute 3,7  $\text{cm}^3$  d'une solution 0,1 M de métapériodate de sodium dans l'eau. On agite 1 heure 30 minutes et ajoute 3,4  $\text{cm}^3$  de méthanol et 0,6  $\text{cm}^3$  de la solution de métapériodate, après 3 heures 30 d'agitation le milieu réactionnel est coulé dans l'eau, extrait avec de  
25 l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau salée et évaporé à sec sous pression réduite. On obtient 176 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice par deux fois (éluant chlorure de méthylène-méthanol (92,5-7,5)). On recueille 107 mg de produit recherché.

30 Spectre I.R. : ( $\text{CHCl}_3$  sur Nicolet)

OH 3606  $\text{cm}^{-1}$

hétérocycle et aromatique 1610 - 1596 - 1583 - 1572 - 1512  $\text{cm}^{-1}$

sulfoxyde 1031  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 6** : 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

**Stade A** : (11bêta, 11'bêta) 11,11'-[dithiobis-[5,1-pentoxy-(4,1-phénylène)]] di-estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On agite au reflux pendant 17 heures 1,9 g de 11bêta-[4-

[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol obtenu au stade D de l'exemple 3 et 910 mg de thioacétate de potassium dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute 910 mg de thioacétate de potassium et agite 10 heures au reflux. On distille l'éthanol, reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 2,1 g de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4) on recueille ainsi 1,72 g du produit recherché.

10 Spectre I.R. : (nujol)

absorption région NH/OH

aromatique 1609 - 1580 - 1510 cm<sup>-1</sup>

Stade B : 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

15 a) réduction du disulfure :

Dans une solution de 5 cm<sup>3</sup> de méthanol à 10 % d'eau et 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, préalablement dégazée, on introduit 465 mg du produit obtenu au stade précédent et 0,25 cm<sup>3</sup> de tributylphosphine. On agite 2 heures à température

20 ambiante, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 640 mg de mercaptan.

b) alkylation :

On dissout le mercaptan obtenu dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol et 25 ajoute 160 mg de méthylate de sodium et 342 mg de chlorhydrate de (3-chlorométhyl) pyridine à 96 %.

On agite cette suspension pendant 55 minutes au reflux, ramène à température ambiante, acidifie avec 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N, alcalinise avec du bicarbonate de sodium, 30 extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 650 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 8/2). On obtient 370 mg du produit recherché.

35 Spectr I.R. : CHCl<sub>3</sub>

OH 3607 cm<sup>-1</sup>

aromatique 1610 - 1580 - 1512 cm<sup>-1</sup>

EXEMPLE 7 : 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] penty-

**1 xy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol**

On opère comme à l'exemple 5 à partir de 177 mg du produit obtenu à l'exemple 6. On obtient 185 mg de produit brut auxquels on joint 24 mg d'une précédente venue et chromatographie le tout sur silice par deux fois (éluant chlorure de méthylène-méthanol 9/1). On recueille 138 mg du produit recherché.

**Spectre I.R. :** ( $\text{CHCl}_3$  sur Nicolet)

OH 3606  $\text{cm}^{-1}$  + absorption générale

10 aromatique + hétéroaromatique 1610 - 1580 - 1512  $\text{cm}^{-1}$   
sulfoxyde 1030 - 1040  $\text{cm}^{-1}$

**Exemple 8 :** 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) thi] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

**Stade A :** 11bêta-[4-[(6-chloro hexyl) oxy] phényl] estra-4,9-15 diène-3,17-dione.

On agite 5 heures au reflux 362 mg de 11bêta-(4-hydroxy-phényl) estra-4,9-diène-3,17-dione (obtenu à la préparation de l'exemple 43 de la demande de brevet EP 384842), 5  $\text{cm}^3$  d'acétone, 1,5  $\text{cm}^3$  de 6-bromo-chloro hexane et 138 mg de carbonate de potassium. On ajoute alors 1  $\text{cm}^3$  de 6-bromo-chloro hexane et agite pendant 16 heures en laissant revenir à température ambiante. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2 N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 3,48 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4). On recristallise le résidu obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient ainsi 290 mg du produit recherché ( $F = 221^\circ\text{C}$ ).

**Stade B :** 3-hydroxy 11bêta-[4-[(6-chloro hexyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one

On opère comme aux stades B et C de l'exemple 3 à partir de 481 mg de produit obtenu au stade A ci-dessus en utilisant 0,5  $\text{cm}^3$  d'anhydride acétique et 0,25  $\text{cm}^3$  de bromure d'acétylène. On obtient 483 mg du produit recherché.

35 **Stade C :** 11bêta-[4-[(6-chloro hexyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On opère comme au stade D de l'exemple 3 à partir de 465 mg du produit obtenu ci-dessus, en utilisant 60 mg d'hy-

drure de bore et de sodium. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 6/4) et recristallisation dans le chlorure de méthylène, 300 mg du produit recherché ( $F = 176^{\circ}\text{C}$ ).

5 Stade D : 11bêta-[4-[(6-iodo hexyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 310 mg de produit obtenu au stade C dans 6 cm<sup>3</sup> de méthyléthylcétone on ajoute 150 mg d'iodure de sodium et agite 24 heures au reflux. On ajoute 100 mg d'iodure de sodium, agite 2 heures au reflux et 16 heures en laissant revenir à température ambiante. On reprend à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 470 mg de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

15 Stade E : 11bêta-[4-[[6-(thioacétyl) hexyl] oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 470 mg de produit obtenu au stade D dans 6 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute 150 mg de thioacétate de potassium et agite 1 heure 50 minutes à 50 °C. On distille 20 l'éthanol, reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 400 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4 puis 8/2). On recueille 265 mg de produit recherché ( $F \# 90^{\circ}\text{C}$ ).

25 Spectre I.R. : CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet

OH                    3602 cm<sup>-1</sup>  
C=O                   1686 cm<sup>-1</sup>  
aromatique        1610 - 1581 - 1512 cm<sup>-1</sup>

30 Stade F : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) thio] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 200 mg du produit obtenu ci-dessus et 127 mg de 4,4,5,5,5-pentafluoriodopentane (dont la préparation est donnée ci-après) dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 0,1 cm<sup>3</sup> de lessive de soude. On agite pendant 1 heure à 50°C 35 puis évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec du chlorure de méthylène et de l'acide chlorhydrique 2 N. On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu



obtenu est chromatographié sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 65/35). On obtient 149 mg du produit recherché.

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$

5 OH 3600  $\text{cm}^{-1}$

aromatique 1620 - 1580 - 1512  $\text{cm}^{-1}$

PREPARATION DE L'EXEMPLE 8 : 4,4,5,5,5-pentafluoro iodopentane

Stade A : 4,4,5,5,5-pentafluoro pentanol

On dissout 10 g de 4,4,5,5,5-pentafluoro-2-pentène-1-ol  
10 (obtenu selon J. Am. Chem. Soc., 107, (1985), 5186-5191 :  
T. Kitazume et N. Ishikawa) dans 100  $\text{cm}^3$  de méthanol, et  
hydrogène en présence de 0,5 g de nickel de Raney. On filtre  
le catalyseur, lave avec de l'éthanol et après distillation à  
pression ordinaire, on recueille l'alcool attendu Eb : 133°C.  
15  $n_D^{23}$  : 1,3305

Stade B : 4,4,5,5,5-pentafluoro iodopentane

A une solution de 2,65 g de triphénylphosphine et 0,69 g  
d'imidazole dans 20  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène, on ajoute  
2,54 g d'iode et, en maintenant la température inférieure à  
20 25°C, une solution de 1,78 g du produit obtenu au stade A dans  
3  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène. On agite 3 heures, filtre,  
distille le chlorure de méthylène et reprend le résidu avec du  
pentane, plusieurs fois. Après distillation du pentane, on  
obtient 3,45 g de résidu contenant le produit attendu que l'on  
25 peut distiller (Eb. 42-45°C sous 40 mb).

$n_D^{23}$  : 1,4054

EXEMPLE 9 : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl)  
sulfinyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-  
diol

30 A une solution de 110 mg du produit obtenu à l'exemple 8  
dans 5,5  $\text{cm}^3$  de méthanol, on ajoute 0,61  $\text{cm}^3$  d'une solution  
0,5 M de métapériodate de sodium dans l'eau. On agite 1 heure  
à température ambiante et évapore le méthanol sous pression  
réduite. Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique  
35 2 N, extrait avec du chlorure de méthylène. Après séchage et  
évaporation à sec du solvant, le résidu est chromatographié  
sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol 95/5). On  
obtient 96 mg du produit recherché.

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$   
OH 3605  $\text{cm}^{-1}$  + associés  
aromatique 1610 - 1580 - 1512  $\text{cm}^{-1}$   
sulfoxyde 1031  $\text{cm}^{-1}$

5 **EXEMPLE 9 a** : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyloxy]phényl]estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 150 mg du produit obtenu à l'exemple 8 dans 2  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène, on ajoute 150 mg d'acide  
10 perphthalique à 70 %. On agite 1 heure 15 minutes puis on ajoute une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice  
15 (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4). On obtient 130 mg de produit recherché.

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$   
OH 3603  $\text{cm}^{-1}$  + associés  
aromatique 1622 - 1610 - 1570 - 1511 - 1505  $\text{cm}^{-1}$   
20 sulfone 1305 - 1132  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLES 10 A 13 :**

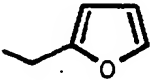
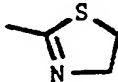
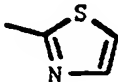
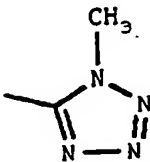
En suivant la méthode de préparation de l'exemple 1, en partant du produit obtenu au stade D de l'exemple 1, on prépare le composé de l'exemple 10 ; en suivant la méthode de  
25 préparation de l'exemple 1 mais en partant des diacétates des composés de formule (II) correspondants, composés tels que définis ci-dessus dans lesquels Hal représente un atome de chlore (exemple 11) ou un groupement tosylate (exemples 12 et 13), en utilisant pour chaque exemple le mercaptan de formule  
30 (III) dans laquelle Za a la valeur donnée pour Z dans la table I, ou son sel de sodium, puis en saponifiant par la soude le diacétate obtenu pour obtenir le diol de formule (I) attendu, on prépare les composés des exemples 11 à 13.

Les composés des exemples 10 à 13 correspondant à des  
35 composés de formule (I) dans laquelle  $R_{17}$  représente un hydroxyle,  $R'_{17}$  représente un atome d'hydrogène, m a la valeur 0, X, Y et Z ont les valeurs données dans la table I ci-dessous.

Les spectres IR des produits des exemples 10 à 13 sont donnés dans la table I.

Les produits correspondants aux exemples 10 à 13 de formule (I) dans laquelle m a la valeur 1 sont préparés en suivant la méthode de l'exemple 5.

Table I

Exemples	X	Y	Z	IRcm <sup>-1</sup>
10	10	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> 	3602 (OH), 1609,1585,1501
15	11	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> 	3603 (OH), 1609,1561,1498
20	12	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> 	3602 (OH), 1615,1609,1583,1498
25	13	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> 	3603 (OH), 1609,1580,1500

#### EXEMPLES 14 A 24 :

En suivant la méthode de préparation de l'exemple 2, on prépare les composés des exemples 14 à 21 et en suivant la méthode de préparation de l'exemple 2 mais en partant des composés de formule (II) correspondants, on prépare les composés des exemples 22 à 24, composés de formule (I) dans laquelle R<sub>17</sub> représente un hydroxyle, R'<sub>17</sub> représente un atome d'hydrogène, m a la valeur 0, X, Y et Z ont les valeurs données dans la table II ci-dessous, en utilisant pour chaque exemple le mercaptan de formule (III) dans laquelle Za a la valeur donnée pour Z dans la table II.

Les spectres IR des produits des exemples 14 à 24 sont donnés dans la table II.

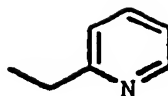
Les produits correspondants aux exemples 14 à 24 de formule (I) dans laquelle m a la valeur 1 sont préparés suivant la méthode de l'exemple 5.

5 Table II

Exemples	X	Y	Z	IR $\text{cm}^{-1}$
14	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		OH, NH, 2218 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1612, 1575, 1508, 1499
15	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		OH, NH 1614, 1580, 1543, 1500
16	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3601 (OH), 1605, 1583, 1555, 1504
17	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3601 (OH), 2212 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1609, 1571, 1505
18	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3600, 3330 (OH), 1705 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1617, 1603 1585, 1575, 1560, 1505
19	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3601 (OH), 2212 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1610 11584, 1555, 1505
20	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3602 (OH), 1607, 1593, 1571, 1554, 1505
21	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		OH, NH, 1601, 1504
22	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4$		3604 (OH), 1613, 1571, 1505
23	$\Phi$	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_6$		3605 (OH), 1615, 1610, 1571, 1505

24

Φ

3600 (OH), 1609, 1596,  
1571, 1505**EXEMPLES 25 A 29 :**

5 En suivant la méthode de préparation de l'exemple 6, on prépare les composés des exemples 25 à 27, en suivant la méthode de préparation de l'exemple 8 on prépare le composé de l'exemple 28, composés de formule (I) dans laquelle  $R_{17}$  représente un hydroxyle,  $R'_{17}$  représente un atome d'hydrogène, 10 m a la valeur 0, X, Y et Z ont les valeurs données dans la table III ci-dessous, en utilisant pour chaque exemple le composé de formule (VI) dans laquelle Za a la valeur donnée pour Z dans la table III.

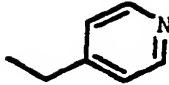
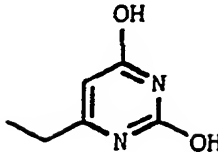
On prépare les composés correspondants aux exemples 25 à 15 28 de formule (I) dans laquelle m a la valeur 1 en suivant la méthode de l'exemple 5. L'exemple 29 est préparé selon cette méthode à partir du composé de l'exemple 25.

Les spectres IR des produits des exemples 25 à 29 sont donnés dans la table III.

20

Table III

Exemples	X	Y	Z	IR $\text{cm}^{-1}$
25 25	ΦO	$(\text{CH}_2)_5$		OH, NH 1708, 1660 (C=O), 1608, 1578, 1510
26 30	ΦO	$(\text{CH}_2)_5$		OH, NH 1610, 1580, 1530, 1510
27 35	ΦO	$(\text{CH}_2)_5$		3608 (OH), 1705, 1658 (C=O), 1609, 1578, 1551,

				1512,1503
28	ΦO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		3606 (OH), 1609,1581,1565,1512 1609,1585,1501
5				
29	ΦO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		OH,NH 1708,1660 (C=O),1608, 1578,1510,1015 (SO)

10

**EXEMPLE 30** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thi ] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta- diol

En suivant la méthode de préparation de l'exemple 8, mais en faisant réagir au stade A le 5-bromochloropentane sur le 15 11bêta-(4-hydroxy phényl) estra-4,9-diène-3,17-dione, on obtient le produit recherché.

Spectre IR : CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet.

C=O absence

OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

20 Aromatique : 1625, 1613, 1570, 1511, 1500 cm<sup>-1</sup>.

**EXEMPLE 31** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diols

En suivant la méthode de préparation de l'exemple 9 et en 25 partant du produit de l'exemple 30, on prépare le composé recherché.

Spectre IR : CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet.

OH : 3606 cm<sup>-1</sup> + Associé

Aromatique : 1622, 1610, 1570, 1511, 1505 cm<sup>-1</sup>

30 Sulfoxyde : 1030 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 32** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diols

35 En suivant la méthode de préparation de l'exemple 9a à partir de 225 mg du produit de l'exemple 30, on a obtenu 206 mg de produit attendu.

Spectre IR : CHCl<sub>3</sub> .

OH :  $3604\text{ cm}^{-1}$  + Associés

Aromatique : 1622 ( p ), 1610, 1570,  $1512\text{ cm}^{-1}$

SO<sub>2</sub> : 1306,  $1132\text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 33** : 11bêta-[4-(5-(pentylthio) pentyloxy) phényl]

5 estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta- diol

Dans une solution de  $5\text{ cm}^3$  de méthanol à 10% d'eau et 2  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane, préalablement dégazée, on introduit 465 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 6 et  $0,25\text{ cm}^3$  de tributylphosphine. On agite 1 heure à température ambiante, 10 ajoute 245  $\mu\text{l}$  d'iodopentane et  $0,3\text{ cm}^3$  de soude concentrée. On agite 1 heure à  $50^\circ\text{C}$ , dilue à l'acétate d'éthyle, acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : Essence G- 15 acétate d'éthyle 70-30), on obtient 570 mg de produit attendu. Spectre IR :  $\text{CHCl}_3$  .

OH :  $3600\text{ cm}^{-1}$

Aromatique : 1610, 1582,  $1511\text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 34** : 11bêta-[4-[5-[[7-(trifluorométhyl) 4-quinoléinyl] 20 thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta- diol

On mélange à  $95^\circ\text{C}$  pendant 43 heures 400 mg du dérivé chloré obtenu au stade D de l'exemple 3, 300 mg de 4-mercapto 7-trifluorométhyl quinoléine et 68 mg de méthylate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu 25 au chlorure de méthylène à 5% de méthanol, lave la solution à l'acide chlorhydrique 2N, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G-triéthylamine 70-30-1 puis acétate d'éthyle-triéthylamine 99-1), on recueille 391 mg de produit attendu que l'on purifie 30 par une nouvelle chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 97-3).

Spectre IR :  $\text{CHCl}_3$  .

OH :  $3600\text{ cm}^{-1}$

Aromatique : 1610, 1582, 1512,  $1505\text{ cm}^{-1}$

35 hétérocycle : 1571, 1328, 1287, 1135,  $1068\text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 35** : 11bêta-[4-[4-[(4,4,5,5,5-pentafluor p ntyl) thi ] butyl xy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta- diol

On opère comme au stade F de l'exemple 8 à partir de 262

mg de 4,4,5,5,5-pentafluoriodopentane préparé à l'exemple 8 et 410 mg de thioacétate préparé ci-dessous. On obtient 335 mg de produit attendu.

Spectre IR :  $\text{CHCl}_3$ .

5 OH :  $3600 \text{ cm}^{-1}$

Aromatique : 1610, 1581,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

$\text{C}_2\text{F}_5$  : probable

Préparation du 11bêta-[4-[[4-(acétylthio) butyl] oxy] phényl estra-1,3,5(10)-triène 3,17bêta-diol utilisé à l'exemple 35.

10 Stade A : 11bêta [4-[(4-chlorobutyl) oxy] phényl] estra-4,9-diène-3,17-dione.

On opère comme à l'exemple 8 stade A à partir de 11bêta-(4-hydroxyphényl) estra-4,9-diène-3,17-dione (obtenu à la préparation de l'exemple 43 de la demande de brevet EP 384842)

15 et  $1,04 \text{ cm}^3$  de 1-bromo 4-chlorobutane. On obtient 630 mg de produit attendu.  $F = 194^\circ\text{C}$ .

Stade B : 3-hydroxy 11bêta-[4-[(4-chlorobutyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On opère comme aux stades B et C de l'exemple 3 à partir de 20 de  $1,35 \text{ mg}$  de produit obtenu au stade A ci-dessus en utilisant  $1,4 \text{ cm}^3$  d'anhydride acétique et  $0,7 \text{ cm}^3$  de bromure d'acétyle. On obtient  $1,48 \text{ g}$  du produit recherché.

Stade C : 11bêta-[4-[(4-chlorobutyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

25 On opère comme au stade D de l'exemple 3 à partir de  $1,48 \text{ g}$  du produit obtenu ci-dessus, en utilisant  $60 \text{ mg}$  d'hydrure de bore et de sodium. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 6/4) et recristallisation dans l'éther isopropylique,  $955 \text{ mg}$  du produit 30 recherché.  $F = 194^\circ\text{C}$ .

Stade D : 11bêta-[4-[(4-iodobutyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade D de l'exemple 8 à partir de  $890 \text{ mg}$  de produit ci-dessus  $600 \text{ mg}$  de iodure de sodium et  $10 \text{ cm}^3$  35 de méthyléthylcétone. On obtient  $1,18 \text{ g}$  de produit attendu.

Stade E : 11bêta-[4-[[4-(thioacétyl) butyl] oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade E de l'exemple 8 à partir de  $1,18$



g du produit obtenu au stade D et 460 mg de thioacétate de potassium. On obtient 850 mg de produit attendu. F # 90°C.

**EXEMPLE 36** : 11bêta-[4-[4-[(4,4,4-trifluoropentyl) thio] butyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

5 On opère comme au stade F de l'exemple 8 à partir de 317 mg de 4,4,4-trifluoro 1-iodobutane et 410 mg de thioacétate obtenu comme indiqué à la préparation 35. On obtient 335 mg de produit attendu.

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$

10 OH :  $3615 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1579, 1512,  $1501 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 37** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,4-trifluorobutyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade F de l'exemple 8 à partir de 393 mg de 4,4,4-trifluoro 1-iodobutane et 784 mg de thioacétate obtenu au cours de la préparation de l'exemple 28. On obtient 640 mg de produit attendu.

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$

OH :  $3601 \text{ cm}^{-1}$

20 aromatique : 1610, 1580,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 38** : 11bêta-[4-[6-[(4,4,4-trifluorobutyl) thio] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade F de l'exemple 8 à partir de 262 mg de 4,4,4-trifluoro 1-iodobutane et 523 mg de thioacétate obtenu à l'exemple 8 stade E. On obtient 380 mg de produit attendu.

Spectre I.R. :  $\text{CHCl}_3$

OH :  $3602 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

30 **EXEMPLE 39** : 11bêta-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On dissout 446 mg de triphénylphosphine dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit à 10°C, ajoute 116 mg d'imidazole, agite 15 minutes, ajoute 431 mg d'iode, agite 30 minutes, ajoute 0,21 cm<sup>3</sup> de 4,4,5,5,5-pentafluoro 2-penten 1-ol, agite 4 heures à température ambiante, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium et obtient une solution chlorométhylénique de

4,4,5,5,5-pentafluoro iodopentane utilisé tel quel dans la suite de la synthèse. On opère comme indiqué à l'exemple 8 stade F, à partir de 618 mg de thioacétate préparé ci-dessous dans 7 cm<sup>3</sup> de méthanol et la solution chlorométhylénique de 5 dérivé iodé préparée ci-dessus. On obtient 1,2 g de produit attendu.

Spectre I.R. : CHCl<sub>3</sub>

OH : 3601 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1609, 1585, 1501 cm<sup>-1</sup>

10 CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> : probable

Préparation du 11bêta-[9-(acétylthio) nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol de l'exemple 39.

Stade A : [(9-bromononyl) oxy] diméthyl [(1,1-diméthyl) éthyl] silane.

15 On refroidit à 0°C 443,5 g de bromononanol dans 2090 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 314 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 4,58 g de diméthylaminopyridine. On ajoute en 25 minutes 318 g de chlorure de terbutyldiméthylsilyle dissous dans 586 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 17 heures, filtre,  
20 évapore le solvant, reprend le résidu à l'hexane, le lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N puis à l'eau salée. On évapore le solvant et obtient 620 g de produit brut que l'on distille et recueille 570 g de produit pur (Eb : 110°-130°C sous 0,15 à 0,20 mbars).

25 Stade B : 11bêta-(9-hydroxynonyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On refroidit à 0°/+2°C 5,2 cm<sup>3</sup> d'une solution de magnésien (0,42 M/l) préparée à partir du produit obtenu au stade A et 2,3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On ajoute 30 mg de chlorure de cuivre, agite 30 minutes, refroidit à -30°C et ajoute 330  
30 mg de 3-éthylènedioxy 5(10-époxy estr-9(11)-ène-17-one dissous dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et agite 45 minutes. On ajoute 6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2M et agite 2 heures à température ambiante. On verse dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau  
35 salée, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 6-4), on obtient 192 mg de produit attendu.

Stade C : 11bêta-[9-(4-méthylbenzènesulfonyloxy) nonyl] estra-

4,9-diène-3,17-dion .

On agite pendant 1 h ure et demie 13,35 g de produit préparé comme indiqué au stad B, 65 cm<sup>3</sup> de pyridine, 12,33 g de chlorure de tosyne et 0,573 g de diméthylaminopyridine. On 5 verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 4-6) et obtient 11,79 g de produit attendu.

Stade D : 3-hydroxy 11bêta-[9-(4-méthylbenzènesulfonyloxy) nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On opère comme indiqué aux stades B et C de l'exemple 3, à partir de 11,09 g de la diénone obtenu au stade C précédent. On obtient 9,6 g de produit brut que l'on purifie par chroma-  
tographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 15 3-7). On obtient 9,48 g de produit attendu.

Stade E : 11bêta-[9-(4-méthylbenzènesulfonyloxy) nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade D de l'exemple 3 à partir de 889 mg de produit obtenu au stade D ci-dessus et obtient 890 mg de  
20 produit attendu.

Stade F : 11bêta-[9-(acétylthio) nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade E de l'exemple 8 à partir de 1 g de produit obtenu comme au stade E ci-dessus et 402 mg de  
25 thioacétate de potassium. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 3-7) 636 mg de produit attendu.

Spectre I.R. : CHCl<sub>3</sub>

OH : 3602 cm<sup>-1</sup>

30 aromatique : 1610, 1584, 1499 cm<sup>-1</sup>

EXEMPLE 40 : 11bêta-[4-[2-[2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] éthoxy] éthoxy] phényle] estra-1,3,5(10)-triène-3,17-  
bêta-diol.

On opère comme au stade F de l'exemple 8 à partir de 194  
35 mg de 4,4,5,5,5-pentafluoroiodopentane préparé à l'exemple 8 et 313 mg de thioacétate préparé ci-dessous. On obtient 330 mg de produit attendu.

Spectre I.R. : CHCl<sub>3</sub>

OH : 3600  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1584, 1512  $\text{cm}^{-1}$

Préparation du 11bêta-[4-[2-[2-(acetylthio) éthoxy] éth xy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

5 Stade A : 2-[2-[(1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl] oxy] éthoxy] éthanol.

On ajoute 20 g de diéthylèneglycol à 9,05 g d'hydrure de sodium dans 320  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofuranne, agite 45 minutes, ajoute 28,3 g de chlorure de diméthylterbutylsilane, agite 3 10 heures en laissant revenir à température ambiante. On extrait à l'éther, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On obtient 40,25 g de produit attendu.

Stade B : [2-(2-bromoéthoxy) éthoxy] (1,1-diméthyléthyl) 15 diméthylsilane.

On ajoute en 15 minutes à  $-15^{\circ}/-20^{\circ}\text{C}$ , 18,2 g de tétra-bromure de carbone dans un mélange comprenant 11,2 g du produit du stade A et 14,4 g de triphénylphosphine dans 100  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure 15 20 minutes à  $-15^{\circ}\text{C}$ , évapore le solvant, reprend au pentane, agite à température ambiante, essore, lave au pentane et sèche à  $50^{\circ}\text{C}$  sous pression réduite. On obtient 10,1 g de produit attendu. (Eb :  $58^{\circ}\text{C}/0,04$  mbar).

Stade C : 11bêta-[4-[2-[2-[(1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl] 25 oxy] éthoxy] éthoxy] phényl] estra-4,9-diène-3,17-dione.

On ajoute 412 mg de produit obtenu au stade B en solution dans 2  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide dans 362 mg d'un mélange comprenant 362 mg de 11bêta-(4-hydroxyphényl) 4,9-estra-diène-3,17-dione, 4  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide et 55 mg d'hydrure de 30 sodium. On agite 3 heures à température ambiante, ajoute une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-esence G 6-4), on obtient 400 mg de produit attendu.

35 Stade D : 11bêta-[4-[2-(2-hydroxyéthoxy) éthoxy] phényl] estra-4,9-diène-3,17-dione.

On ajoute 1,3  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 2N à 740 mg de produit préparé comme au stade C en solution dans 8  $\text{cm}^3$  de

méthanol. On agite 1 heure, évap re le solvant, reprend à l'acétate d'éthyle, lave avec une s lution aqueuse de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On obtient 595 mg de produit attendu.

- 5 Stade E : 11bêta-[4-[2-[2-[(4-méthylbenzènesulfonyl) oxy] éthoxy] éthoxy] phényl] estra-4,9-diène-3,17-dione.

A 690 mg de produit obtenu au stade D dans 5 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute 320 mg de chlorure de tosyle et 70 mg de diméthylaminopyridine puis de nouveau 2 fois 115 mg de  
10 chlorure de tosyle. On agite 2 heures et demie, acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique 6N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  
15 acétate d'éthyle-essence G 7-3 puis acétate d'éthyle). On obtient 710 mg de produit attendu.

Stade F : 3-hydroxy 11bêta-[4-[2-[2-[(4-méthylbenzènesulfonyl) oxy] éthoxy] éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On opère comme indiqué aux stades B et C de l'exemple 3,  
20 à partir de 705 mg de la diénone obtenu au stade E précédent. On obtient 785 mg de produit attendu.

Stade G : 11bêta-[4-[2-[2-[(4-méthylbenzènesulfonyl) oxy] éthoxy] éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade D de l'exemple 3 à partir de 785  
25 mg de produit obtenu au stade F ci-dessus et obtient 434 mg de produit attendu après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G 6-4).

Stade H : 11bêta-[4-[2-[2-(acétylthio) éthoxy] éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

30 On opère comme au stade E de l'exemple 8 à partir de 432 mg de produit obtenu comme au stade G ci-dessus et 163 mg de thioacétate de potassium. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G 6-4) 325 mg de produit attendu.

- 35 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3601 cm<sup>-1</sup>

S-C=O : 1689 cm<sup>3</sup>

aromatique : 1610, 1583, 1512 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 41** : 11b<sup>ta</sup>-[4-[5-[(3,3,4,4,4-pentafluor butyl) thio] pentyl xy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17b<sup>ta</sup>-di 1.

On mélange 589 mg de mercaptan obtenu comme à l'exemple 6 stade Ba, 790 mg de 3,3,4,4,4-pentafluoriodobutane (préparé 5 comme indiqué pour le pentafluoriodopentane à l'exemple 8), 820 mg de carbonate de césium et 6 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. On chauffe 1 heure à 50°C, refroidit à température ambiante, acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique 2N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée et évapore le solvant. 10 Après chromatographie sur silice (éluant : essence G-acétate d'éthyle 6-4), on obtient 360 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1610, 1582, 1512 cm<sup>-1</sup>

15 **EXEMPLE 42** : 11b<sup>ta</sup>-[4-[6-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl) thio] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17b<sup>ta</sup>-diol.

On opère comme à l'exemple 41 à partir de 540 mg du mercaptan approprié (préparé comme indiqué à l'exemple 6) 700 mg de réactif iodé et 730 mg de carbonate de césium. On 20 obtient 247 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3608 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1610, 1580, 1512, 1503 (ep.) cm<sup>-1</sup>

En opérant comme à l'exemple 9 en utilisant au départ le 25 diol approprié comportant une chaîne soufrée en position 11 et du métaperiodate de sodium, on a préparé les produits des exemples 43 à 53.

**EXEMPLE 43** : 3,7-dihydro 7-[2-[[5-[4-(3,17b<sup>ta</sup>-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11b<sup>ta</sup>-yl) phénoxy] pentyl] sulfinyl] 30 éthyl] 1,3-diméthyl 1H-purine-2,6-dione.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3605 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1704, 1657 cm<sup>-1</sup>

Système conjugué + aromatique : 1608, 1581, 1551, 1512 cm<sup>-1</sup>

35 S -> O ≈ 1031 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 44** : 11b<sup>ta</sup>-[4-[6-[(4,4,4-trifluorobutyl) sulfinyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17b<sup>ta</sup>-diol.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH  $\approx$  3604  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1581, 1512  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1031  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 45** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,4-trifluorobutyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3607  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580, 1512  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1030  $\text{cm}^{-1}$

**10 EXEMPLE 46** : 11bêta-[4-[6-[(2,2,2-trifluoroéthyl) sulfinyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3602  $\text{cm}^{-1}$  + associé

aromatique : 1610, 1581, 1512  $\text{cm}^{-1}$

**15 S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1044  $\text{cm}^{-1}$**

**EXEMPLE 47** : 11bêta-[4-[4-[(4,4,4-trifluorobutyl) sulfinyl] butyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3603  $\text{cm}^{-1}$

**20** aromatique : 1610, 1581, 1512  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1030  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 48** : 11bêta-[4-[4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfinyl] butyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

**25** Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3598  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1584, 1512  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1031  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 49** : 11bêta-[4-[5-(pentylsulfinyl) pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3605  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1581, 1512  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1020  $\text{cm}^{-1}$

**35 EXEMPLE 50** : 11bêta-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfinyl] nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3598  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1614, 1608, 1580, 1499  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1020  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 51** : 11bêta-[4-[5-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-5 diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3596  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580, 1512  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 52** : 11bêta-[4-[6-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl) sulfinyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3505  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580, 1512  $\text{cm}^{-1}$

15 S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1043  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 53** : 11bêta-[4-[2-[2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfinyl] éthoxy] éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

20 OH  $\approx$  3606  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580, 1512  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1044  $\text{cm}^{-1}$

En opérant comme à l'exemple 9a à partir de 183 mg de produit préparé comme indiqué à l'exemple 34 et 172 mg d'acide perphthalique, on a préparé le produit des exemples 54 et 55.

**EXEMPLE 54** : 11bêta-[4-[5-[(7-(trifluorométhyl) 4-quinoléinyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

30 OH  $\approx$  3602  $\text{cm}^{-1}$  + associé

aromatique + hétérocycle : 1610, 1583, 1511  $\text{cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1056  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 55** : 11bêta-[4-[5-[(7-(trifluorométhyl) 4-quinoléinyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-35 diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3604  $\text{cm}^{-1}$  + associé

aromatique + hétérocycle : 1610, 1583, 1511  $\text{cm}^{-1}$



$\text{SO}_2 \approx 1336$  (ep.) et  $1160 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 56** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,4-trifluorobutyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On ajoute 255 mg d'acide métachloro perbenzoïque dans 250 mg de diol préparé comme à l'exemple 37 dans  $6 \text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène refroidi à  $+4^\circ\text{C}$ . On agite pendant 45 minutes, ajoute du thiosulfate de sodium puis une solution de bicarbonate de sodium, décante, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G 6-4) et obtient 210 mg de produit attendu.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{OH} \approx 3604 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

$\text{SO}_2$  : 1309 et  $\approx 1136 \text{ cm}^{-1}$

15 En opérant comme à l'exemple 56 en utilisant au départ le diol approprié comportant une chaîne soufrée en position 11 et l'acide métachloro perbenzoïque, on a préparé les produits des exemples 57 à 67.

**EXEMPLE 57** : 11bêta-[4-[6-[(4,4,4-trifluorobutyl) sulfonyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{OH} \approx 3602 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1581,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

$\text{SO}_2$  : 1306 et  $\approx 1135 \text{ cm}^{-1}$

25 **EXEMPLE 58** : 11bêta-[4-[4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] butyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{OH} \approx 3605 \text{ cm}^{-1}$

30 aromatique : 1610, 1582,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

$\text{SO}_2$  : 1305 et  $\approx 1132 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 59** : 11bêta-[4-[4-[(4,4,4-trifluorobutyl) sulfonyl] butyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

35 OH/NH absorption complexe

aromatique : 1610, 1580,  $1511 \text{ cm}^{-1}$

$\text{SO}_2$  : 1296 et  $1134 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 60** : 11bêta-[4-[4-(pentylsulfonyl) pentyloxy] phényl]

estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Sp ctre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3600 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1584,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

5  $\text{SO}_2$  : 1297 et  $1130 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 61 : 11bêta-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3601 \text{ cm}^{-1}$

10 aromatique : 1609, 1584,  $1500 \text{ cm}^{-1}$

$\text{SO}_2$  : 1309 et  $1134 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 62 : 11bêta-[4-[5-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

15 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3596 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 63 : 11bêta-[4-[6-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl) sulfonyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

20 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3600 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580, 1512,  $1504 \text{ cm}^{-1}$

$\text{SO}_2$  : 1298 et  $1134 \text{ cm}^{-1}$

25 EXEMPLE 64 : 11bêta-[4-[2-[2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] éthoxy] éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3600 \text{ cm}^{-1}$

30 aromatique : 1610, 1580,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

$\text{SO}_2$  : 1317 et  $1129 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 65 : 11bêta-[4-[5-[(7-(trifluorométhyl) 4-quinoléinyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

35 Ce produit est identique à celui obtenu à l'exemple 54.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx 3602 \text{ cm}^{-1}$  + associé

aromatique : 1610, 1583,  $1511 \text{ cm}^{-1}$

S  $\rightarrow$  O  $\approx$  1056  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 66** : Butan dioate de 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-  
[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl]  
estra-1,3,5(10)-triène-17bêta-yl et de sodium.

5 a) Préparation de l'acide.

On agite 4 heures à 120°C 380 mg de produit obtenu à l'exemple 31, 355 mg d'anhydride succinique, 40 mg de diméthylaminopyridine et 4  $\text{cm}^3$  de pyridine. On laisse revenir à température ambiante, ajoute 4  $\text{cm}^3$  de méthanol, 4  $\text{cm}^3$  d'eau et  
10 650 mg de carbonate de potassium. On agite 6 heures 30 minutes, refroidit à +4°C, acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore les solvants. Après chromatographie sur silice (éluant : essence G-acétone 5-5), on obtient 400 mg d'acide.

15 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx$  3600  $\text{cm}^{-1}$  + absorption générale de type OH acide

C=O : 1717  $\text{cm}^{-1}$  + complexe

aromatique : 1610, 1585, 1512  $\text{cm}^{-1}$

b) Salification :

20 On dissout 367 mg de l'acide obtenu ci-dessus dans 4  $\text{cm}^3$  d'éthanol, ajoute 36 mg de bicarbonate de sodium dissous dans 4  $\text{cm}^3$  d'eau, agite 30 minutes, évapore l'éthanol, ajoute 20  $\text{cm}^3$  d'eau, filtre puis lyophilise. On recueille 250 mg de produit attendu.

25 **EXEMPLE 67** : Butanedioate de 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-  
[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl]  
estra-1,3,5(10)-triène-17bêta-yl et de sodium.

On opérant comme à l'exemple 66 à partir de 290 mg de produit obtenu à l'exemple 32, on obtient 285 mg de produit  
30 sous forme d'acide.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH : 3598, 3518  $\text{cm}^{-1}$  + absorption générale

C=O : 1716  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1582, 1512  $\text{cm}^{-1}$

35 SO<sub>2</sub> : 1304, 1133  $\text{cm}^{-1}$

On salifie 273 mg d'acide et obtient 235 mg de produit brut attendu que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : méthanol-eau 8-2).

**EXEMPLE 68** : 3-cycl pentyloxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-p ntafluoropentyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17bêta- 1.

On agite pendant 30 minutes 1 g de produit préparé à 5 l'exemple 31, 8,7 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et 82 mg d'hydrure de sodium. On ajoute ensuite 486 mg de 4-méthylbenzènesulfo-  
nate de cyclopentyle, agite pendant 5 heures, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On 10 chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-isopropanol 95-5) et obtient 861 mg de produit que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène/éther éthylique et récupère 777 mg de produit attendu. F = 189°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

15 OH ≈ 3608 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1610, 1580, 1570, 1512, 1498 cm<sup>-1</sup>

S → O ≈ 1043 cm<sup>-1</sup>

**Préparation du 4-méthylbenzènesulfonate de cyclopentyle.**

On agite 3 heures à température ambiante 1 g de cyclo-  
20 pentanol, 23 cm<sup>3</sup> de pyridine, 4,42 g de chlorure de tosyte et 195,8 mg de 4-diméthylaminopyridine, évapore la pyridine, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique M puis à l'eau salée et avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On 25 évapore les solvants, dissout dans le méthanol, ajoute de nouveau du bicarbonate de sodium, évapore, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G 1-9) et obtient 1,41 g de tosylate attendu.

**EXEMPLE 69** : 3-cyclopentyloxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-  
30 pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17bêta-ol.

En opérant comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 698 mg de produit obtenu à l'exemple 68 et 228 mg d'acide métachloro perbenzoïque, on obtient 567 mg de produit attendu.  
35 F = 166°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH ≈ 3608 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1610, 1580, 1570, 1512, 1498 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 70** : Butanedioat de 3-cycl pentyl xy 11b<sup>ta</sup>-[4-[5-[(4,4,5,5,5-p ntafluor p ntyl) sulfonyl] pentyloxy] ph<sup>nyl</sup>] estra-1,3,5(10)-tri<sup>ne</sup>-17b<sup>ta</sup>-yl et d s dium.

En opérant comme indiqué à l'exemple 66 à partir de 384 5 mg de produit obtenu comme à l'exemple 68, on obtient 301 mg d'acide après cristallisation dans le mélange chlorure de méthylène/éther isopropylique. F = 188°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O : 1716 cm<sup>-1</sup>

10 aromatique : 1610, 1580, 1572, 1512, 1498 cm<sup>-1</sup>

On salifie 285,5 mg de l'acide ci-dessus et obtient 295 mg de produit attendu après lyophilisation.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH/NH : absorption générale

15 C=O : 1724 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1609, 1510, 1498 cm<sup>-1</sup>

COO<sup>-</sup> ≈ 1578 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 71** : 3-hydroxy 11b<sup>ta</sup>-[4-[5-[(4,4,5,5,5-penta-fluoropentyl) thio] pentyloxy] ph<sup>nyl</sup>] estra-1,3,5(10)-tri<sup>ne</sup>-20 17b<sup>ta</sup>-one.

**Stade A** : 3-hydroxy 11b<sup>ta</sup>-[4-[(5-iodopentyl) oxy] ph<sup>nyl</sup>] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On opère comme au stade D de l'exemple 8 en utilisant au départ 14,9 g de produit obtenu comme à l'exemple 3C. On 25 obtient 13,2 g de produit attendu. Rf = 0,18 (cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3).

**Stade B** : 3-hydroxy 11b<sup>ta</sup>-[4-[[5-(thioacétyl) pentyl] oxy] ph<sup>nyl</sup>] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On opère comme au stade E de l'exemple 8 en utilisant au 30 départ 13,2 g de produit obtenu au stade A. On obtient 9 g de produit attendu. Rf = 0,58 (cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3).

**Stade C** : 3-hydroxy 11b<sup>ta</sup>-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyl) thio] pentyloxy] ph<sup>nyl</sup>] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

35 On opère comme au stade F de l'exemple 8 en utilisant au départ 9 g de produit obtenu au stade B. On obtient 8,63 g de produit attendu. Rf = 0,6 (cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4).

**EXEMPLE 72** : 3-hydroxy 11b<sup>ta</sup>-[4-[5-[(4,4,5,5,5-penta-

fluoropentyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-on .

On opère comme à l'exemple 9 en utilisant 180 mg de produit obtenu à l'exemple 71. On obtient 120 mg de produit 5 attendu. Rf = 0,37 (chlorure de méthylène-méthanol 95-5).

EXEMPLE 73 : 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On opère comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 180 10 mg de produit obtenu à l'exemple 71 et 162 mg d'acide méta-chloro perbenzoïque. On obtient 160 mg de produit attendu.

EXEMPLE 74 : 17-méthylène 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3-ol.

On ajoute 500 mg de produit obtenu à l'exemple 73 dans un 15 mélange comprenant 815 mg de bromure de méthyltriphénylphosphonium, 5 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 125 mg de méthylate de sodium. On agite 16 heures à température ambiante, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait au 20 chlorure de méthylène, sèche, élimine le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3). On obtient 80 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

25 Peu ou pas de C=O

OH : 3596 cm<sup>-1</sup>

C=C : 1656 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1610, 1580, 1512 cm<sup>-1</sup>

EXEMPLE 75 : 17-bêta (hydroxyméthyl) 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra- 30 1,3,5(10)-triène-3-ol.

On refroidit à +4°C 60 mg de produit obtenu à l'exemple 74 dans 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et ajoute 100 µl de sulfure de diméthylborane. On agite 2 heures à température ambiante, 35 refroidit à 0°C, ajoute 200 µl de lessive de soude puis 200 µl d'eau oxygénée à 30%. On laisse revenir à température ambiante puis acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique. On extrait au chlorure de méthylène, sèche, élimine le solvant,

chromato-graphie le résidu sur silice (éluant : acétat d'éthyle-cyclo-hexane 3-7) et obtient 35 mg de produit attendu.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

5 OH phénolique :  $3590 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1580,  $1511 \text{ cm}^{-1}$

C=C ou C=O conjuguée  $\approx 1660 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 76** : Oxime de 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estro-

10 1,3,5(10)-triène-17-one.

A 1 g de produit obtenu comme à l'exemple 73, on ajoute un mélange comprenant  $30 \text{ cm}^3$  d'éthanol et  $5 \text{ cm}^3$  d'eau puis 320 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et 501 mg d'acétate de sodium. On chauffe 2 heures au reflux, ajoute  $50 \text{ cm}^3$  d'eau, 15 extrait au chlorure de méthylène, sèche, élimine le solvant sous pression réduite, cristallise le résidu dans l'éther isopropylique, filtre, chromatographie le résidu sur silice (cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et obtient 90 mg de produit attendu.

20 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3593 \text{ cm}^{-1}$  + associés

aromatique : 1610, 1582, 1512,  $1502 \text{ (ep.) cm}^{-1}$

**EXEMPLE 77** : Hydrazone de 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estro-

25 1,3,5(10)-triène-17-one.

On ajoute  $100 \mu\text{l}$  d'hydrate d'hydrazine et 3 mg d'acide paratoluènesulfonique à 300 mg de produit obtenu à l'exemple 73 dans  $3 \text{ cm}^3$  de méthanol. On agite 16 heures à température ambiante, ajoute  $50 \text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse de bicarbonate 30 de sodium, extrait au chlorure de méthylène, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle) et obtient 190 mg de produit attendu.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3599 \text{ cm}^{-1}$

35  $\text{NH}_2$  :  $3395 \text{ cm}^{-1}$

C=N et aromatique : 1610, 1588, 1512,  $1503 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 78** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulf

nyl] pentyloxy] phényl] 17alpha-méthyl estro-1,3,5(10)-

trièn -3,17b<sup>ta</sup>-di 1.

On déshydrate pendant 2 heures à 180°C sous pression réduite du chlorure de cérium heptahydraté, laisse refroidir, on en introduit 1,5 g dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, agite 5 1 heure, ajoute à -60°C 4 cm<sup>3</sup> de méthyllithium en solution 1,5M dans l'éther, agite 30 minutes, refroidit à -78°C et ajoute 300 mg du produit obtenu à l'exemple 71. On maintient sous agitation à -78°C pendant 1 heure, ajoute une solution 10 lène, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et obtient 198 mg de dérivé 17-méthylé. On opère comme à l'exemple 56 à partir de 198 mg du produit obtenu ci-dessus et 150 cm<sup>3</sup> d'acide métachloro perbenzoïque et obtient 62 mg de produit attendu. 15 Rf = 0,37 (cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1).

EXEMPLE 79 : 3-(cyclopentyloxy) 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On opère comme à l'exemple 68 en utilisant au départ 300 20 mg de produit obtenu à l'exemple 71 et 170 mg de 4-méthyl benzène sulfonate de cyclopentyle. On extrait au chlorure de méthylène le milieu réactionnel obtenu, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 3-7) et obtient 290 mg de produit 25 attendu utilisé tel quel.

EXEMPLE 80 : 3-(cyclopentyloxy) 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] 19-nor 17alpha-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yn-17bêta-ol.

On refroidit à -78°C 150 µl de triméthylsilyl acétylène 30 dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et ajoute goutte à goutte 625 µl d'une solution de n-butyllithium dans l'hexane (1,6M). On agite 30 minutes, ajoute 140 mg de produit obtenu à l'exemple 79 en solution dans 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et agite 2 heures à température ambiante. On ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une 35 solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne. On agite 1 heure à température ambiante, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant :



cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 60 mg de produit attendu.

**EXEMPLE 81** : 17alpha-éthynyl 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-5,17bêta-diol.

On ajoute 126 mg d'acétylure de lithium sous forme de complexe avec l'éthylènediamine (Li-C≡CH.EDA) à 1 g de produit obtenu à l'exemple 71 dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On agite 2 heures, ajoute de nouveau 180 mg de (Li-C≡CH.EDA) et 10 agite 12 heures à température ambiante. On verse dans une solution saturée au chlorure d'ammonium, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution d'acide chlorhydrique N, sèche et élimine le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 2-8 puis chlorure de 15 méthylène-méthanol 98-2), on obtient 720 mg de produit attendu utilisé tel quel pour l'exemple suivant.

**EXEMPLE 82** : 17alpha-éthynyl 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

20 On opère comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 570 mg de produit obtenu à l'exemple 79 et 1 g d'acide métachloro perbenzoïque. On obtient 100 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3598 cm<sup>-1</sup>

25 C≡CH : 3308 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1610, 1580, 1510, 1502 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 83** : 11bêta-[4-[5-[(nonafluorobutyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On ajoute sous atmosphère inerte, 50 mg d'hydrure de 30 sodium à 466 mg de produit obtenu à l'exemple 6Ba en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, agite 30 minutes, ajoute 0,18 cm<sup>3</sup> d'iodure de perfluorobutyle, refroidit et soumet 15 minutes aux radiations d'une lampe à vapeur de mercure. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N, extrait à l'acétate 35 d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silic (éluant : essence G-acétate d'éthyle 6-4 puis acétate d'éthyle seul, puis méthanol-eau 9-1). On recueille 287 mg d produit attendu. Rf = 0,24.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3602 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1583,  $1512 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 84** : 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] 16alpha-méthyl estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

**Stade A** : 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] pentyloxy] phényl] 16alpha-méthyl estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

10 On refroidit à  $-78^\circ\text{C}$  500 mg de 3-tétrahydropyranyloxy 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one, ajoute 750  $\mu\text{l}$  de lithium nitrate triméthylsulfure, agite 10 minutes, ajoute 200 mg d'iodure de méthyle, agite 1 heure à température ambiante, 15 ajoute une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait au chlorure de méthylène, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 8-2) et obtient 280 mg de dérivé 16-méthylé auquel on ajoute 5  $\text{cm}^3$  d'éthanol puis 2  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhy- 20 drique, agite 3 heures à température ambiante, ajoute une solution saturée en chlorure d'ammonium, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3). On obtient 150 mg de produit attendu.

25 **Stade B** : 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] 16alpha-méthyl estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

On refroidit à  $0^\circ\text{C}$  100 mg de produit obtenu ci-dessus dans 5  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène, ajoute 90 mg d'acide 30 métachloroperbenzoïque, agite 1 heure à  $0^\circ\text{C}$ , ajoute une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et de bicarbonate de sodium 1-1), extrait au chlorure de méthylène, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et obtient 60 mg de produit 35 attendu.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O :  $1730 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1578, 1510,  $1498 \text{ cm}^{-1}$

Préparation du 3-tétrahydr pyranxyloxy 11bêta-[4-[6-  
[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] pentyloxy] phényl] estro-  
1,3,5(10)-triène-17-one.

On agite 3 heures à température ambiante 4 g de 3-hydroxy  
5 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyl) thio] pentyloxy]  
phényl] estro-1,3,5(10)-triène-17-one, 40 cm<sup>3</sup> de dioxane, 3  
cm<sup>3</sup> de dihydropyrane et 100 cm<sup>3</sup> d'acide paratoluènesulfonique.  
On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en bicar-  
bonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, sèche,  
10 évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice  
(éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et obtient 4,5 g  
de produit attendu.

En opérant comme au stade D de l'exemple 3 au départ du  
produit obtenu à l'exemple 84, on a préparé le 11bêta-[4-[5-  
15 [(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl]  
16alpha-méthyl estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

**EXEMPLE 85** : 11bêta-[4-[5-[(pentafluorophényl) méthylthio]  
pentyloxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme à l'exemple 6Ba à partir de 350 mg de  
20 disulfure et 0,19 cm<sup>3</sup> de tributylphosphine. A la solution de  
mercaptan obtenue, on ajoute 0,12 cm<sup>3</sup> de alpha-bromo  
2,3,4,5,6-pentafluorotoluène et 0,15 cm<sup>3</sup> de lessive de soude.  
On agite à 50°C pendant 40 minutes, refroidit, coule dans une  
solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait à l'acétate  
25 d'éthyle, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu  
sur silice (éluant : essence G-acétate d'éthyle 7-3) et  
obtient 227 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3598 cm<sup>-1</sup>

30 aromatique : 1654, 1610, 1580, 1520, 1506 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 86** : 11bêta-[4-[5-[[pentafluorophényl) méthyl]  
sulfonyl] pentyloxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-  
diol.

On opère comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 207  
35 mg de produit obtenu à l'exemple 85 et 169 mg d'acide méta-  
chloroperbenzoïque. On obtient 222 mg de produit attendu après  
chromatographie sur silice (éluant : AcOEt-cyclohexane 5-5).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3603  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1654, 1610, 1580, 1520, 1506  $\text{cm}^{-1}$

SO<sup>2</sup> : 1331, 1131  $\text{cm}^{-1}$

EXEMPLE 87 : 11bêta-[4-[5-[(2-(pentafluorophényl) éthyl] thi ]  
5 pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol et  
11bêta-[4-[5-[(4-éthényl 2,3,5,6-tétrafluorophényl) thio]  
pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme à l'exemple 6Ba en utilisant au départ 500  
mg de disulfure et 0,27  $\text{cm}^3$  de tri-n-butyltriphénylphosphine.

10 La solution de mercaptan obtenue est traitée comme indiqué à  
l'exemple 85 en utilisant 0,30  $\text{cm}^3$  de 1-(2-bromoéthyl)  
2,3,4,5,6-pentafluorobenzène. On obtient 420 mg de produit  
attendu sous forme de mélange.

Préparation du 1-(2-bromoéthyl) 2,3,4,5,6-pentafluorobenzène.

15 Stade A : 2-(2,3,4,5-pentafluorophényl) éthanol.

On chauffe au reflux pendant 2 heures 2,5g d'acide  
2,3,4,5,6-pentafluorophényl acétique dans 25  $\text{cm}^3$  de tétra-  
hydrofuranne en présence de 3,2  $\text{cm}^3$  de complexe borohydrure  
diméthyl sulfure. On refroidit, verse lentement dans l'eau

20 glacée, ajoute une solution aqueuse de bicarbonate de sodium,  
extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore  
le solvant. On obtient 2,24 g de produit attendu.

Stade B : 1-(2-bromoéthyl) 2,3,4,5,6-pentafluorobenzène.

On dissout 2,225 g d'alcool obtenu au stade A dans 21,5  
25  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène, refroidit à  $-20^\circ\text{C}$ ; ajoute 4,35 g  
de tétrabromométhane et 3,44 g de triphénylphosphine. On agite  
à  $+4^\circ\text{C}$  pendant 4 heures, évapore le solvant, reprend le résidu  
dans du pentane, agite, filtre, lave l'insoluble au pentane,  
réunit les filtrats et évapore le solvant sous pression  
30 réduite. On obtient 3,22 g de produit attendu.

EXEMPLE 88 : 11bêta-[4-[5-[(2-(pentafluorophényl) éthyl]  
sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-  
diol et 11bêta-[4-[5-[(4-éthényl 2,3,5,6-tétrafluorophényl)  
sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-  
35 diol.

On opère comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 420  
mg de mélange obtenu à l'exemple 87 et 346 mg d'acide méta-  
chloroperbenzoïque. On obtient 443 mg de produit attendu sous

forme de mélange. Après chromatographie sur silic (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 5-5 puis acétone-chlorure de méthylène 1-9), on obtient 84 mg de dérivé pentafluoré et 201 mg de dérivé tétrafluoré.

5 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

. dérivé pentafluoré

OH  $\approx 3602 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1656, 1610, 1580, 1522, 1508  $\text{cm}^{-1}$

$\text{SO}_2 \approx 1323 \text{ cm}^{-1}$

10 . dérivé tétrafluoré

OH  $\approx 3600 \text{ cm}^{-1}$

C=C : 1648  $\text{cm}^{-1}$

aromatique : 1610, 1578, 1512, 1478  $\text{cm}^{-1}$  (F)

S  $\rightarrow$  O  $\approx 1055 \text{ cm}^{-1}$

15 **EXEMPLE 89** : 11bêta-[4-[5-[3-(pentafluorophényl) propyl] thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On opère comme à l'exemple 85 en utilisant au départ 500 mg de disulfure obtenu comme à l'exemple 6Ba puis 2  $\text{cm}^3$  de solution chlorométhylénique de 3-iodopropyl pentafluoro

20 benzène. On obtient 472 mg de produit attendu.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH  $\approx 3598 \text{ cm}^{-1}$

aromatique : 1655, 1610, 1580, 1521, 1512, 1504  $\text{cm}^{-1}$

Préparation du 3-iodopropyl pentafluoro benzène.

25 **Stade A** : Acide (2,3,4,5,6-pentafluorobenzène) propionique.

On ajoute 971 mg de rhodium chloro-tris-triphénylphosphine à une solution comprenant 2,5 g d'acide 2,3,4,5-pentafluorocinnamique, 34  $\text{cm}^3$  d'éthanol et 34  $\text{cm}^3$  de toluène puis hydrogène (1700 mbar) pendant 6 heures à température ambiante.

30 On évapore le solvant, reprend le résidu dans du chlorure de méthylène, extrait avec une solution aqueuse de soude 1N, lave au chlorure de méthylène, acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On cristallise le résidu dans  
35 du cyclohexane et obtient 2,06 g de produit attendu.

**Stade B** : 3-(pentafluorophényl) propanol.

On opère comme à la préparation de l'exemple 87 stade A en utilisant au départ 1,99 g d'acide obtenu ci-dessus et

2,4 cm<sup>3</sup> de complexe borohydrure-diméthylsulfure. On obtient 1,89 g de produit brut attendu que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 4-6).

Stade C : 3-iodopropyl pentafluoro benzène.

- 5 On refroidit à +10°C, 356 mg de triphénylphosphine dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 95 mg d'imidazole, agite 15 minutes, refroidit à 0°C, ajoute 357 mg d'iode, agite 30 minutes en laissant revenir à température ambiante, ajoute 315 mg d'alcool obtenu au stade B, agite 4 heures et filtre. On
- 10 lave la solution chlorométhylénique à l'aide d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium 0,2N puis à l'eau et obtient la solution chlorométhylénique de produit attendu utilisé telle quelle dans l'exemple 89.

EXEMPLE 90 : 11bêta-[4-[5-[3-(pentafluorophényl) propyl-sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

- On opère comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 451 mg de produit obtenu à l'exemple 89 et 365 mg d'acide méta-chloroperbenzoïque. On obtient 305 mg de produit attendu après
- 20 chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 6-4) et cristallisation dans l'éthanol. F = 130°C.

Spectre IR (Nujol)

absorption complexe région OH

aromatique : 1659, 1610, 1580, 1522, 1510, 1501 cm<sup>-1</sup>

- 25 SO<sub>2</sub> : 1358, 1130 cm<sup>-1</sup>

EXEMPLE 91 : 11bêta-[4-[5-[[2,3,5,6-tétrafluoro-4-(trifluorométhyl) phényl] méthylthio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

- On opère comme à l'exemple 85 en utilisant au départ
- 30 500 mg de disulfure obtenu comme à l'exemple 6Ba puis 857 mg de bromure d'alpha, alpha, alpha, 2,3,5,6-heptafluoro p-xylène. On obtient 259 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

- 35 aromatique : 1664, 1610, 1578, 1512, 1500 cm<sup>-1</sup>

Préparati n du bromur d'alpha, alpha, alpha, 2,3,5,6-heptafluor p-xylène.

On chauffe au reflux 2 g d'alpha, alpha, alpha, 2,3,5,6-

hepta-fluoro p-xylène dans 7,4 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone en présence de 15 mg d'azo isobutyronitrile et ajoute en 30 minutes 1,53 g de N-bromosuccinimide puis mainti nt le reflux pendant 96 heures. On refroidit, filtre, évapore le filtrat, 5 reprend le résidu dans du pentane, évapore le solvant et obtient 1,40 g de produit utilisé tel quel à l'exemple 91.

**EXEMPLE 92** : 11bêta-[4-[[5-[[2,3,5,6-tétrafluoro-4-(tri-fluorométhyl) phényl] méthyl] sulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

10 On opère comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 241 mg de produit obtenu à l'exemple 91 et 193 mg d'acide méta-chloroperbenzoïque. On obtient 161 mg de produit attendu après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 5-5).

15 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3610 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1622, 1611, 1578, 1511, 1504 cm<sup>-1</sup>

région CF<sub>3</sub> + SO<sub>2</sub> : 1336 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 93** : 3,17-diacétate de 11bêta-[9-[(4,4,5,5,5-penta-  
20 fluoropentyl) sulfonyl] nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-  
3,17bêta-diol.

On agite 45 minutes à température ambiante 3,39 g de produit obtenu à l'exemple 61 dans 16,6 cm<sup>3</sup> de pyridine, 3,14 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 154 mg de diméthylaminopyridine.  
25 On ajoute 5,4 cm<sup>3</sup> de méthanol, agite 10 minutes, évapore les solvants, reprend dans l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique M, puis de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 5-5  
30 puis 3-7), on obtient 3,25 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O : max. 1725 cm<sup>-1</sup> ep. 1746 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1610, 1602, 1583, 1493 cm<sup>-1</sup>

SO<sub>2</sub> : 1309, 1134 cm<sup>-1</sup>

35 **EXEMPLE 94** : 17-acétate de 11bêta-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulf nyl] n nyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

On refroidit à 0°C 1,37 g de diacétate obtenu à l'exemple

93 dans 27,5 cm<sup>3</sup> de méthanol à 10% d'eau et ajoute 203 mg de bicarbonate de potassium, laisse revenir à température ambiante et agite pendant 19 h ures. On verse dans 220 cm<sup>3</sup> d'eau additionnée de 55 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1N, 5 extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 35-65) puis cristallise le résidu dans un mélange chlorure de méthylène/éther isopropylique. On obtient 973 mg de produit attendu. F = 130°C.

10 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH ≈ 3600 cm<sup>-1</sup> + associé

OAC : 1724, 1252 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1611, 1585, 1498 cm<sup>-1</sup>

SO<sub>2</sub> : 1308, 1134 cm<sup>-1</sup>

15 EXEMPLE 95 : Acétate de 3-méthoxy 11bêta-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] nonyl] estra-1,3,5(10)-triène-17bêta-ol.

On ajoute 2,9 cm<sup>3</sup> d'eau à 1,05 g de phénol obtenu à l'exemple 94 en solution dans 3,9 cm<sup>3</sup> d'acétone, agite, ajoute 20 0,3 cm<sup>3</sup> de sulfate de méthyle et 0,83 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude 2N et agite 1 heure à température ambiante. On acidifie le milieu réactionnel avec 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore le 25 solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 3-7), on obtient 959 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O : 1723 cm<sup>-1</sup>

30 aromatique : 1609, 1575, 1500 cm<sup>-1</sup>

EXEMPLE 96 : 3,17-diacétate de 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] pentyloxy] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

A 200 mg de produit obtenu à l'exemple 71 en solution 35 dans 2,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'isopropényle, on ajoute 0,1 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré en solution dans 2,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'isopropényle. On chauffe à 97°C, distille lentement le mélange acétone/acétate d'isopropényle, ajoute de



nouveau la solution d'acide sulfurique et distille comme précédemment. On reprend le résidu dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On sèche, évapore le solvant et obtient 510 mg de produit attendu  
5 utilisé tel quel pour l'exemple suivant.

**EXEMPLE 97** : 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] pentyloxy] phényl] 16alpha-bromo-estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

Au produit obtenu à l'exemple 96 en solution dans 3 cm<sup>3</sup>  
10 d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte une solution comprenant 0,025 cm<sup>3</sup> de brome, 43 mg d'acétate de sodium et 5 cm<sup>3</sup> d'un mélange acide acétique-eau (40-1). On agite 12 heures à température ambiante, ajoute une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène,  
15 sèche, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle cyclohexane 3-7) et obtient 20 mg de produit attendu.

**EXEMPLE 98** : 3-hydroxy 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] 16alpha-bromo-estra-1,3,5(10)-triène-17-one.

20 On opère comme à l'exemple 56 en utilisant au départ 120 mg de produit obtenu à l'exemple 97 et 100 mg d'acide méta-chloroperbenzoïque. On obtient 38 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O : 1750 cm<sup>-1</sup>

25 OH : 3595 cm<sup>-1</sup>

aromatique : 1611, 1580, 1512, 1502 cm<sup>-1</sup>

SO<sub>2</sub> : 1305, 1133 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 99** : 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfonyl] pentyloxy] phényl] 16alpha-bromo-estra-1,3,5(10)-  
30 triène-3,17bêta-diol.

En opérant comme au stade D de l'exemple 3 à partir du produit obtenu à l'exemple 98, on a obtenu le produit attendu.

#### COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES :

On a préparé des comprimés répondant à la formule  
35 suivante :

- Produit de l'exemple 5 .....	50 mg
- Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium) ..	
q.s. pour un comprimé terminé à .....	120 mg

Etude pharmacologique des produits de l'invention**1 - Etude de l'activité des produits de l'invention sur le récepteur estrogène de l'utérus de souris :**

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont  
5 sacrifiées, les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à  
l'aide d'un Potter teflon-verre dans une solution tamponnée TS  
(Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4 (1 g de tissu pour  
25 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé  
(209 000 g x 30 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi  
10 obtenu, sont incubées à 25°C pendant 5 heures avec une concen-  
tration constante (T) d'estradiol tritié en présence de  
concentrations croissantes soit d'estradiol froid  
(0 - 1000.10<sup>-9</sup> M), soit du produit froid à tester (1 à 25 000  
x 10<sup>-9</sup> M). La concentration d'estradiol tritié lié (B) est  
15 ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorp-  
tion au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).

On trace les 2 courbes suivantes : pourcentage de l'hor-  
mone tritiée liée B/BO en fonction du logarithme de la concen-  
20 tration de l'hormone de référence froide ou en fonction du  
logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation suivante :

$$I_{50} = 100 (B/BO + B_{min}/BO)/2 \text{ soit } I_{50} = 100 (1+B_{min}/BO)/2 = 50$$

25 (1+B<sub>min</sub>/BO).

BO = % de liaison de l'hormone tritiée liée en l'absence de  
tout produit froid.

B = % de l'hormone tritiée liée en présence d'une concentra-  
30 tion X de produit froid.

B min = % de l'hormone tritiée liée en présence d'un grand  
excès de l'hormone froide de référence (500 nM).

Les intersections de la droite I<sub>50</sub> et des courbes, permet-  
tent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence  
35 froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de  
50 % la liaison spécifique de l'hormone tritiée sur le  
récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est

déterminée par l'équation :

$$ARL = 100 (CH) / (CX).$$

5	Produits des exemples	Récepteur Oestrogène incubation 5H à 25°C
	-----	-----
	5	21,2
	7	26,3
	32	56
10	60	18,2
	78	21,8

**2 - Activité anti-proliférative des produits de l'invention sur la croissance de cellules tumorales mammaires MCF-7.**

**15 Description du test :**

**a) Culture cellulaire :**

Les lignées MCF-7 sont maintenues en culture en milieu SVF (d'après 1) à 37°C en atmosphère humide contenant 5 % CO<sub>2</sub>. Les cellules à subconfluence sont récoltées par trypsination

20 (trypsine 0,05 %, EDTA 0,02 %) puis rincées par centrifugation douce. Un échantillon des cellules en suspension est compté sur cellule de Malassez.

**b) Etude de la croissance :**

Les cellules resuspendues dans du milieu DSE (d'après 1)

25 sontensemencées à raison de 50 000 cellules par puits dans des plaques multipuits (24 puits de 2,5 cm<sup>2</sup>). Vingt quatre heures après l'ensemencement (J0), le produit à tester est ajouté au milieu en solution éthanolique (concentration finale en éthanol : 0,1 %), à la concentration de 10<sup>-11</sup> à 10<sup>-6</sup>M, les

30 puits contrôles recevant la même concentration en éthanol. Les milieux sont renouvelés toutes les 48 heures. En fin d'expérience (J7 à J9), le milieu est aspiré et les cellules sont immédiatement fixées par 150 microlites de méthanol afin de doser l'ADN.

35 L'activité anti-proliférative des produits est évaluée par leur capacité à inhiber l'augmentation d'ADN.

**c) Dosage de l'ADN :**

L'ADN est dosé par une méthode fluorimétrique utilisant

le DABA (Acide 3,5 diaminobenzoiïque) (d'après 2) : 150 microlitres de DABA sont ajoutés dans chaque puits ; les plaques sont alors incubées 45 mn à 56°C, puis 2 ml d'HCL 1N sont ajoutés. La fluorescence est mesurée à l'aide d'un fluorimètre 5 (longueur d'onde excitatrice : 408 nm, longueur d'onde d'émission : 510 nm).

La quantité d'ADN par puits est évaluée par rapport à une gamme étalon obtenue en traitant dans les mêmes conditions un standard d'ADN de thymus de veau.

#### 10 Résultats :

La concentration en nM qui inhibe de 50 % la croissance des cellules MCF<sub>7</sub> (CI<sub>50</sub>) a été déterminée de la manière indiquée ci-dessus :

Résultats :

15

produit de l'exemple 1	: CI 50 = 0,024 nM
produit de l'exemple 5	: CI 50 = 0,012 nM
produit de l'exemple 7	: CI 50 = 0,026 nM
produit de l'exemple 32	: CI 50 = 0,1 nM
20 produit de l'exemple 60	: CI 50 = 0,25 nM
produit de l'exemple 78	: CI 50 = 0,03 nM

(1) Un milieu de base est préparé comme suit :

Milieu MEM (Minimal Essential Medium) auquel sont ajoutés :

- acides aminés non essentiels (GIBCO) 1 %,
- 25 - pénicilline (pénicilline 100 U/ml, streptomycine 0,1 mg/ml),
- fungizone 0,1 %,
- glutamine 2 mM,
- bicarbonate de sodium 2,25 mg/ml.

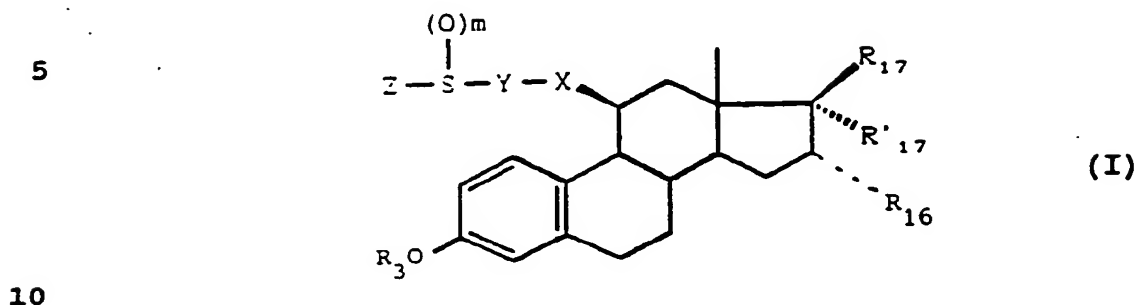
30 Le milieu SVF est composé de 95 % de milieu de base et 5 % de sérum de veau foetal.

Le milieu DSE est composé de 95 % de milieu de base, 5 % de sérum de veau foetal déstéroïdé sur charbon-dextran et 10<sup>-10</sup> M d'oestradiol.

35 (2) Puzas et Goodman, Analytical Biochemistry, Vol 86, p. 50, 1978.

REVENDICATIONS

1.- Les composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  sont tels que :

- soit  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  forment ensemble une fonction cétone, une fonction oxime, une fonction hydrazono ou un radical méthylène,
  - soit  $R_{17}$  est un radical hydroxyle, un radical hydroxyméthyle ou un radical acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone et  $R'_{17}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, chacun de ces substituants étant éventuellement substitué,
  - $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ou un radical alkyle cyclique ayant au plus 8 atomes de carbone ou un radical acyle ayant au plus 12 atomes de carbone,
  - $R_{16}$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ayant au plus 8 atomes de carbone, m a la valeur 0, 1 ou 2,
- X, Y et Z sont tels que :
- X représente un radical méthylène, un groupement arylène ou arylènoxy ayant au plus 10 atomes de carbone lié au stéroïde par un atome de carbone,
  - Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène,
  - Z représente :
    - un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et éventuellement substitué ou
    - un radical aryle ou arylalkyle, chacun de ces radicaux étant

éventuellement substitué, dans lesquels le radical alkyl renferme au plus 6 atomes de carbone et le radical aryl représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement 1 ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, les radicaux alkyle que peuvent représenter  $R'_{17}$  et Z, les radicaux alcényle ou alcynyle que peut représenter  $R'_{17}$  et les radicaux aryle ou arylalkyle que peut représenter Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux :

- halogènes,
- amino, alkylamino ou dialkylamino dans lesquels le ou les radicaux alkyle ont de 1 à 4 atomes de carbone,
- hydroxyle,
- carboxy libres, estérifiés ou salifiés,
- alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- oxo, cyano, nitro, formyle,
- acyle ou acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- alkoxy ou alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- carbamoyle,
- alcényle ou alcynyle ayant au plus 4 atomes de carbone,
- aryle tel que défini ci-dessus, et les sels d'addition de ceux-ci.

2.- Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, pour lesquels  $R_{17}$  est un radical hydroxyle et  $R'_{17}$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

3.- Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 7 à 9 atomes de carbone.

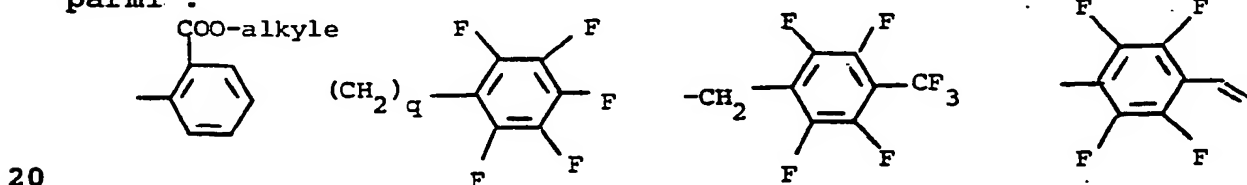
4.- Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 pour lesquels X représente un radical phénylène et Y représente une chaîne linéaire saturée ou insaturée renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque la chaîne est insaturée, elle comporte un groupe-

ment vinylène ou thynylène lié directement au radical phénylène.

5.- Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 pour lesquels X représente un radical phénylèneoxy et Y représente une chaîne linéaire saturée renfermant de 4 à 7 atomes de carbone éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.

6.- Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels Z représente un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluoroalkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pentafluoroalkyle renfermant 4 ou 5 atomes de carbone, un radical nonafluoroalkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

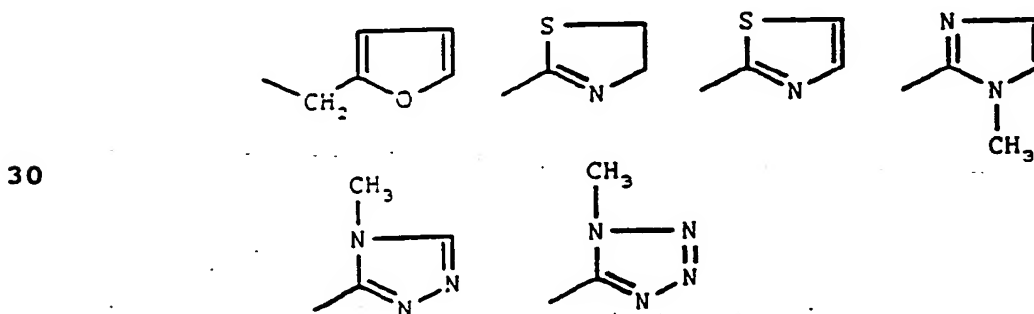
15 - un radical comprenant un radical phényle substitué choisi parmi :



dans lequel alkyle représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et q représente les valeurs 1, 2 ou 3.

- un radical comprenant un hétérocycle à 5 chaînons choisi parmi :

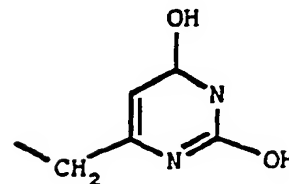
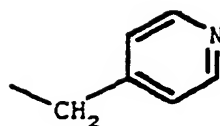
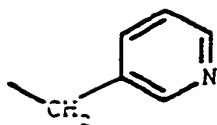
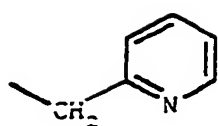
25



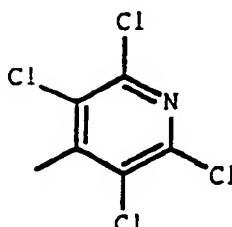
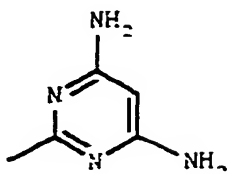
35

- un radical comprenant un hétérocycle à 6 chaînons choisi parmi :

72



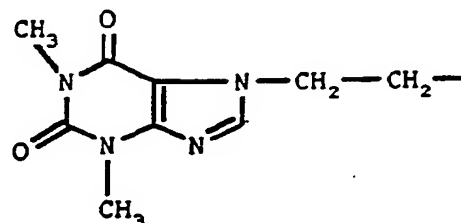
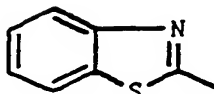
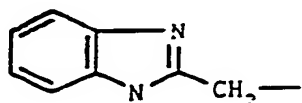
5



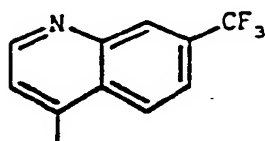
10

- un radical comprenant un hétérocycle à deux cycles condensés choisi parmi :

15



20



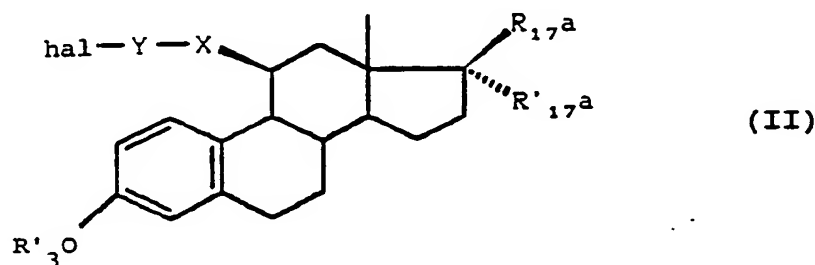
- 7.- Les composés de formule (I) telle que définie à l'une  
 25 quelconque des revendications 1 à 6 dont les noms suivent :  
 le 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estro-  
 1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl]  
 phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 30 le 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl]  
 estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy]  
 phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy]  
 35 phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfinyl]  
 hexyloxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfonyl]



pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-(pentylsulfonyl] pentyloxy] phényl] estra-  
 1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,  
 le 11bêta-[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfonyl]  
 5 pentyloxy] phényl] 17alpha-méthyl estra-1,3,5(10)-triène-  
 3,17bêta-diol.

8.- Procédé de préparation des composés de formule (I) telle  
 que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on  
 soumet un composé de formule (II) :

10



15

20 dans laquelle :

- $R_{17a}$  et  $R'_{17a}$  ont les significations indiquées à la revendication 1 pour  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  et dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,
- X et Y ont la même signification qu'à la revendication 1,
- 25 -  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,
- hal représente un atome d'halogène ou un groupement pseudo-halogène tel qu'un tosylate,
- à l'action d'un mercaptan de formule (III) :

30

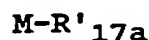


(III)

ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification  
 indiquée à la revendication 1 pour Z dans lequel les éven-  
 35 tuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,  
 puis, le cas échéant, à l'action d'un agent d'élimination des  
 groupements protecteurs, pour obtenir le composé de formule  
 (IA) correspondant au produit de formule (I) dans laquelle

$m = 0$ , produit de formule (IA) que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou l'autre des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- réduction de la fonction cétone que peuvent représenter ensemble  $R_{17}$  et  $R'_{17}$ ,
- addition sur la fonction cétone que peut représenter  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  d'un complexe métallique de formule (IV) :



(IV)

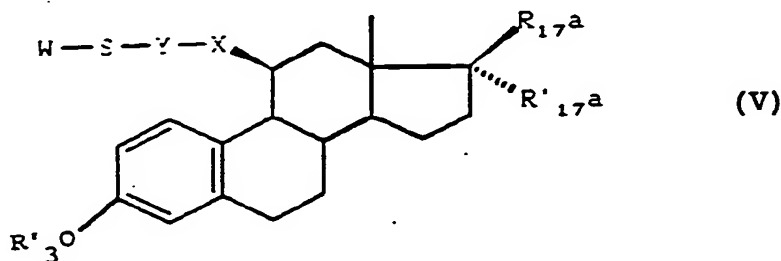
10

dans laquelle M représente un atome métallique et  $R'_{17a}$  a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

- transformation de la fonction cétone que peut représenter ensemble  $R_{17}$  et  $R'_{17}$  en fonction oxime, en groupement hydrazono ou en groupement méthylène,
- acylation sélective en position 17 lorsque  $R_{17}$  est un hydroxyle,
- halogénéation ou alkylation en position 16,
- alkylation ou acylation du radical hydroxyle en position 3,
- réduction partielle ou totale du groupement éthynylène, lorsque Y représente une chaîne insaturée,
- oxydation du soufre en sulfoxyde ou en sulfone,
- salification éventuelle par un acide ou une base.

- 25 9.- Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (V) :

30



35

dans laquelle :

- R<sub>17a</sub> et R'<sub>17a</sub> ont les significations indiquées à la revendication 1 pour R<sub>17</sub> et R'<sub>17</sub> dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,
- X et Y ont la même signification qu'à la revendication 1,
- 5 - R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,
- W représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle -COR dans lequel R représente un radical alkyle qui comporte de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 à l'action d'un composé de formule (VI) :

Za-hal'

(VI)

- ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification
- 15 indiquée à la revendication 1 pour Z dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et hal' représente un groupement réactif tel qu'un halogène ou un pseudohalogène tel qu'un groupement mésylate ou tosylate, en présence d'une base, puis le cas échéant à l'action d'un agent
- 20 d'élimination des groupements protecteurs, pour obtenir le composé de formule (IA) ayant la même définition qu'à la revendication 8 et que, si désiré et si nécessaire, on soumet à l'une quelconque des réactions indiquées pour le composé de formule (IA) à la revendication 8.
- 25 10.- A titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 11.- A titre de médicament, les composés de formule (I) définis à la revendication 7.
- 12.- Les compositions pharmaceutiques renfermant comme
- 30 principe actif au moins l'un des médicaments définis à la revendication 10 ou 11.
- 13.- A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules (II) et (V) telles que définies à la revendication 8 ou 9.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR92/01193

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>5</sup> : C07J 43/00; A61K 31/58; C07J 31/00; A61K 31/565  
C07J 41/00  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>5</sup> : C07J; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim N .
X	EP, A, 0 384 842 (ROUSSEL-UCLAF) 29 August 1990, see pages 102-103; examples 76,77	1,2,5,10,12
X	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 33, No.12, December 1990, WASHINGTON US pages 3155-3160 R HANSON ET AL 'Synthesis and Estrogen Receptor Binding of Novel 11-beta-substituted Estra-1,3,5(10)-triene-3-17-beta-Diols' *page 3156, compounds 8 and 9; page 3157*	13
X	--- JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS. No.18, 15 September 1989, LETCHWORTH GB pages 1330-1331 E. NAPOLITANO ET AL 'Synthesis of 1,11-beta-Ethanoestra-1,3,5(10)-triene-3, 17-beta-diol: A Novel Bridged Steroid Derivative' *page 1331, compound 3*	13
A	--- EP, A, 0 097 572 (ROUSSEL-UCLAF) 4 January 1984, see the whole document	1,10
	---	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 April 1993 (06.04.93)

Date of mailing of the international search report

29 April 1993 (29.04.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR92/01193

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP, A, 0 471 612 (ROUSSEL-UCLAF) 19 February 1992, see examples 8,9,15,18-20 -----	1,2,4,5,10,12

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9201193  
SA 69120

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 06/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0384842	29-08-90	FR-A- 2643638	31-08-90
		AU-B- 631853	10-12-92
		AU-A- 5007290	30-08-90
		CA-A- 2010826	24-08-90
		CN-A- 1046166	17-10-90
		FR-A- 2665901	21-02-92
		JP-A- 2268194	01-11-90
		OA-A- 9195	30-06-92
		US-A- 5149696	22-09-92
EP-A-0097572	04-01-84	FR-A- 2528434	16-12-83
		CA-A- 1220780	21-04-87
		EP-A, B 0196707	08-10-86
		FR-A- 2640977	29-06-90
		JP-B- 4043077	15-07-92
		JP-A- 59046299	15-03-84
		US-A- 5043332	27-08-91
		US-A- 4547493	15-10-85
		US-A- 4634696	06-01-87
EP-A-0471612	19-02-92	US-A- 4978657	18-12-90
		FR-A- 2665901	21-02-92
		AU-A- 8242291	20-02-92
		CA-A- 2049102	15-02-92

EPO FORM P001

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 92/01193

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 C07J43/00; C07J41/00	A61K31/58;	C07J31/00; A61K31/565
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07J ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>11</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	EP,A,0 384 842 (ROUSSEL-UCLAF) 29 Août 1990 voir page 102 - page 103; exemples 76,77 ---	1,2,5, 10,12
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 33, no. 12, Décembre 1990, WASHINGTON US pages 3155 - 3160 R. HANSON ET AL 'Synthesis and Estrogen Receptor Binding of Novel 11-beta-Substituted Estra-1,3,5(10)-triene-3-17-beta-Diols' * page 3156, composés 8 et 9; page 3157 * --- <div style="text-align: right;">-/--</div>	13
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>11</sup> Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
06 AVRIL 1993		29.04.93
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUR PEEN DES BREVETS		WATCHORN P.W.

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Janvier 1985)

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA  
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, <sup>15</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS. no. 18, 15 Septembre 1989, LETCHWORTH GB pages 1330 - 1331 E. NAPOLITANO ET AL 'Synthesis of 1,11-bet a-Ethanoestra-1,3,5(10)-triene-3,17-beta-d iol: A Novel Bridged Steroid Derivative.' * page 1331, composé 3 *	13
A	--- EP,A,0 097 572 (ROUSSEL-UCLAF) 4 Janvier 1984 voir le document en entier ---	1,10
P,X	--- EP,A,0 471 612 (ROUSSEL-UCLAF) 19 Février 1992 voir exemples 8,9,15,18-20 -----	1,2,4,5, 10,12



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9201193  
SA 69120

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

06/04/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0384842	29-08-90	FR-A- 2643638	31-08-90
		AU-B- 631853	10-12-92
		AU-A- 5007290	30-08-90
		CA-A- 2010826	24-08-90
		CN-A- 1046166	17-10-90
		FR-A- 2665901	21-02-92
		JP-A- 2268194	01-11-90
		OA-A- 9195	30-06-92
		US-A- 5149696	22-09-92
EP-A-0097572	04-01-84	FR-A- 2528434	16-12-83
		CA-A- 1220780	21-04-87
		EP-A, B 0196707	08-10-86
		FR-A- 2640977	29-06-90
		JP-B- 4043077	15-07-92
		JP-A- 59046299	15-03-84
		US-A- 5043332	27-08-91
		US-A- 4547493	15-10-85
		US-A- 4634696	06-01-87
EP-A-0471612	19-02-92	FR-A- 2665901	21-02-92
		AU-A- 8242291	20-02-92
		CA-A- 2049102	15-02-92

EPO FORM P0012

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l' Office européen des brevets, No.12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**